Aus dem Institut für Humangenetik und Anthropologie
an der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. G. Röhrborn)

PRÜFUNG VON THALLIUM AUF MUTAGENITÄT UND BESCHREIBUNG DES BILDES DER THALLOTOXIKOSE UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER SITUATION IN LENGERICH/ MÜNSTERLAND IM JAHRE 1979

DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Bernhard STOLL,

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543926_0028

Aus dem Institut für Humangenetik und Anthropologie
an der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. G. Röhrborn)

PRÜFUNG VON THALLIUM AUF MUTAGENITÄT UND BESCHREIBUNG DES BILDES DER THALLOTOXIKOSE UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER SITUATION IN LENGERICH/ MÜNSTERLAND IM JAHRE 1979

DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Bernhard STOLL,

1983

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Brüster

Referent
gez.: Prof. Dr. Röhrborn

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Ohnesorge

In Dankbarkeit
meinen Eltern zugeeignet
für die Ausbildung,
die sie mir ermöglichten.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung und Problemstellung	1
II. Literaturübersicht	
1. Thallium als mutagenes Agens	6
2. Klassifizierung, physikalische und chemische Eigenschaften von Thallium	9
3. Die Verwendung von Thallium und seinen Verbindungen sowie ihr Vorkommen in der Umwelt	10
4. Die Thalliumintoxikation	14
5. Pathogenese der Thalliumvergiftung	28
6. Therapie der Thalliumvergiftung	32
7. Thalliumvergiftung während der Schwangerschaft	35
III. Eigene Untersuchungen	
1. Material und Methoden	48
a) Die Testsubstanz	48
b) Die Versuchstiere	48
c) Aufbau des Versuchsprogrammes	49
d) Der Applikationsmodus	49
e) Versuchsaufbau und Präparation sowie Darstellung des Zellzyklus	50
f) Mutationstypen	54
g) Analyse von strukturellen Chromosomenaberrationen	63
h) Beschreibung des SCE-Testes	67
i) Die Negativkontrollen (Serie 1)	71
k) Die Positivkontrollen (Serie 4)	72
l) Die Auswertung der Versuche	73
2. Versuchsergebnisse	74
3. Diskussion	92
IV. Zusammenfassung	102
V. Literaturverzeichnis	103

I. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Ende August 1979 erschienen verschiedene Zeitungen mit Meldungen wie "Thallium-Staub vergiftete Gemüse", "Zementwerk stieß tödlichen Giftstoff aus" und "Unbehagen über das Risiko" (RHEINISCHE POST, DEUTSCHE PRESSE-AGENTUR, 24. 8. 1979, 3. 9. 1979). Es wurde von einem "Umweltskandal" berichtet, der im Münsterland aufgetreten sei.
"Hochgiftiges Thallium" sei über einen unbekannten Zeitraum hinweg von einem Zementwerk bei Lengerich an die Umgebung abgegeben worden. Die Leser wurden informiert, daß durch diesen Stoff, "von dem zwei Gramm genügen, um einen Menschen zu töten", Pflanzen geschädigt, Gemüse vergiftet, weidende Tiere gefährdet und Menschen einem unbekannten Risiko ausgesetzt würden. Es wurden Fragen nach möglichen Grundwasserschäden und Gefährdung anderer Gebiete um Zementwerke aufgeworfen.
Anfang September 1979 wurde die Bevölkerung in dem betroffenen Gebiet über die Massenmedien aufgefordert, an ihre Tiere keine Pflanzen, die aus dem thalliumverseuchten Gebiet stammten, zu verfüttern und sämtliches Gemüse zur Vernichtung abzuliefern.

Ein Jahr zuvor erhielt das Staatliche Gewerbeaufsichtsamt in Münster die erste Anzeige über Pflanzenschäden in Lengerich.
In der ca. 21 500 Einwohner zählenden Stadt am nordöstlichen Rand der Münsterländischen Tiefebene sind eine Reihe verschiedener Industriezweige ansässig, so zum Beispiel Textil-, Maschinenbau- und Chemieindustrien, aber auch Nahrungsmittelindustrien und eben das erwähnte Zementwerk. Dieses Zementwerk liegt direkt an der Stadt und die nächsten Wohnhäuser sind etwa 300 Meter entfernt. Desgleichen befinden sich in der Nähe land- und forstwirtschaftlich genutzte Flächen sowie Privatgärten und Grünflächen (nach: Karte 1, in: Umweltbelastung durch Thallium, LANDESANSTALT FÜR IMMISSIONSSCHUTZ, 1980).

Außerdem sollen laut Aussagen von Anwohnern gegenüber der Landesanstalt für Immissionsschutz (LIS) bereits 1978 Tierschäden

aufgetreten sein, die aber erst ein Jahr später bekannt wurden. So seien Schafe aus ungeklärter Ursache eingegangen und Kaninchen sowie Pferde sollen vermehrt Haare verloren haben.
Schon bei der ersten Ortsbesichtigung im September 1978, bei der von der LIS ausgeprägte Schäden an Laubbäumen beobachtet wurden, konnte das Dyckerhoff-Zementwerk in Lengerich als Schadensquelle identifiziert werden (PRINZ et al., 1979). Die Suche nach der Schadensursache erwies sich jedoch weitaus schwieriger. Erst elf Monate später lieferte ein Stallkaninchen mit typischem Haarausfall, so wie er bei Menschen nach Thalliumvergiftungen beschrieben worden ist (Alopecia areata), den ersten sicheren Hinweis auf eine Thalliumintoxikation. Inzwischen wurden Pflanzenschäden in großem Umfang sichtbar. Viele Laubbäume im Umkreis des Zementwerkes hatten entweder ganz oder auf der werkszugewandten Seite ihre Blätter verloren. Andere Pflanzen zeigten Verfärbungen, fleckförmige Chlorosen, Nekrosen und Fensterungen an ihren Blättern.
Im August 1979 wurde die Thalliumquelle gefunden: Für die Herstellung von Spezialzementen wird Eisenoxid benötigt. Dieses Eisenoxid wurde in Lengerich in Form von Schwefelkiesabbränden einer Duisburger Firma verwendet. Analysen der LIS ergaben 400 µg Thallium pro Gramm Abbrand. Trotz der Filteranlagen an den Zementöfen gelangten hohe Thalliumkonzentrationen mit der übrigen Emission an die Umgebung. So betrug die durchschnittliche Thalliumemission ca. 2,5 mg pro m^3 Reingas (LIS, 1980). Nach Schätzung gleicher Stelle könnte die Thalliumkonzentration in der Luft, das heißt die Thalliumimmission, bei ungünstigen Wetterbedingungen 4 µg pro Kubikmeter betragen haben. Das Atemminutenvolumen des Erwachsenen beträgt unter Ruhebedingungen nach LULLIES und TRINCKER (1974) sechs bis acht Liter. Das Gesamtatemvolumen beläuft sich also auf 8,64 bis 11,52 Kubikmeter pro Tag. Unter den Voraussetzungen, daß alle Staubpartikel die atembare Größe nicht überschritten und die Resorption 100 % betrug, lag die Thallium-Belastung durch die Atemluft - unter ungünstigen Bedingungen - zwischen 34,56 µg und 46,08 µg pro Tag. (Zum Vergleich: Die Maximale Arbeitsplatzkonzentration (MAK-Wert) für Thallium sollte nach der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT (1979) nicht höher als 0,1 mg pro Kubikmeter Luft betragen. Ein Arbeiter nähme also während eines

achtstündigen Arbeitstages bei einem Mindestatemvolumen von 8,64 Kubikmeter pro Tag wenigstens 288 µg Thallium auf.)

Gewichtiger erwies sich aber die Thalliumaufnahme durch Lebensmittel, die aus der Umgebung des Zementwerkes stammten. So fanden verschiedene Institute, die mit Untersuchungen beauftragt wurden, in Gemüsepflanzen 1 - 10 µg Thallium pro Gramm Frischgewicht. Bei Grünkohl wurde sogar ein Gehalt von 45 µg Thalli pro Gramm Frischgewicht festgestellt (LIS, 1980). (Zum Vergleich: der vom Ministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales festgelegte Richtwert beträgt für pflanzliche und tierische Lebensmittel 0,5 µg Thallium / g Frischgewicht.) Eine der ersten ordnungsbehördlichen Verordnungen war dann auch das Verbot, Lebensmittel aus dem Gebiet um das Zementwerk ohne vorherige Untersuchung in den Handel zu bringen. Schon eine Woche vorher wurde vor dem Verzehr von Gemüse aus Gärten des betroffenen Gebietes gewarnt.
In tierischen Lebensmitteln aus dem Lengericher Raum wurden vom Chemischen Landesuntersuchungsamt Münster vor allem in Innereien erhöhte Thalliumkonzentrationen festgestellt. 29,2 % der untersuchten Proben wiesen Gehalte von mehr als 0,5 µg Thallium pro Gramm Frischgewicht auf. Bei den übrigen tierischen Produkten überstiegen 7,6 % die 0,5-Marke (LIS, 1980).
Untersuchungen des Trinkwassers zeigten, daß dieses frei von Thallium war.

Durch Informationen und Warnhinweise bezüglich des Verzehrs von Nahrungsmitteln aus dem Schadensgebiet sowie sofortige Unterbindung der hohen Thalliumemissionswerte des Zementwerkes und anderer Maßnahmen konnte zunächst eine weitere Gefährdung der Menschen in Lengerich unterbleiben. Zu akuten Vergiftungen war es nicht gekommen. Dies zeigten die Ergebnisse eines Untersuchungsprogrammes, bei dem die Menschen aus dem betroffenen Gebiet ärztlich untersucht worden waren, wobei auch den Thalliumkonzentrationen im Urin und in den Haaren eine besondere Bedeutung zukam. Eine erhöhte Aufmerksamkeit wurde den schwangeren Frauen entgegengebracht.
Bei den Untersuchungen konnten zwar auch keine eindeutigen

Symptome einer chronischen Thalliumvergiftung gefunden werden, aber dennoch "läßt sich nicht völlig ausschließen, daß milde Formen einer leichten chronischen Intoxikation bei besonders empfindlichen Personen aufgetreten sind" (LIS, 1980).
Die von den Patienten berichteten Symptome waren unter anderem (in absteigender Häufigkeit): unspezifische neurologische Erscheinungen, Magen-Darm-Symptome, Haarausfall, Schlafstörungen und allergische, ekzematöse oder entzündliche Hautveränderungen.
Von den im September 1979 untersuchten 1192 Urinproben hatten 1039 einen normalen Thalliumgehalt (bis 10 µg pro Liter), 91 Proben besaßen einen Thalliumgehalt im Grenzbereich und 62 Proben lagen über dem Höchstwert von 20 µg Thallium / l Harn. (Normwerte nach: Medizinisches Institut für Umwelthygiene an der Universität Düsseldorf). Eine spezifische Therapie war auch bei den Patienten mit erhöhten Thalliumwerten nicht notwendig. Bei allen Schwangeren, die untersucht wurden, lagen die Thallium-Harnwerte unter 20 µg pro Liter.
Von 269 untersuchten Haarproben überschritten 86 Proben den Grenzwert von 15 µg Thallium pro Gramm Haarsubstanz, aber auch hier waren Schwangere nicht betroffen.

Wenn auch eine gesundheitliche Gefährdung der Lengericher Bevölkerung durch die Toxizität des Thalliums nicht völlig ausgeschlossen werden konnte, so konnte diese Gefahr als gering eingestuft werden. Es erhob sich aber die Frage, ob Menschen durch andere möglicherweise existierende Eigenschaften des Thalliums, wie Karzinogenität, Teratogenität oder Mutagenität, zu Schaden kommen könnten. Während es über die akute und chronische Thalliumintoxikation zahlreiche wissenschaftliche Arbeiten gibt, sind unsere Kenntnisse über die anderen in Erwägung gezogenen Eigenschaften des Thalliums nicht so umfassend. Die Minister FARTHMANN und BÄUMER schreiben im Vorwort zu "Umweltbelastung durch Thallium" (LIS, 1980), daß "trotz erheblicher Anstrengungen und bedeutender Erfolge im Umweltschutz in Nordrhein-Westfalen noch längst nicht alle Probleme gelöst und alle Gefahren erkannt sind".
Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, festzustellen, ob Thallium

eine mutagene Wirkung besitzt und sich daraus Gefahren für den Menschen ergeben können. Mutationen sind bekanntermaßen die primäre Ursache aller Erbkrankheiten. Daraus resultiert, daß die mutagene Belastung des Menschen so niedrig wie möglich gehalten werden sollte.

Die Frage nach der Mutagenität von Thallium bekommt indirekt eine weitere Bedeutung, nämlich in sofern, daß es zahlreiche Hinweise gibt für eine Beziehung zwischen Mutagenität und Kanzerogenität. "Mutagene, die sich in einer Kombination geeigneter Mutagenitätstests in vitro und in vivo als mutagen erwiesen haben, sind mit hoher Wahrscheinlichkeit kanzerogen und umgekehrt sind solche chemischen Verbindungen mit einer relativ hohen Wahrscheinlichkeit nicht karzinogen, die in einer solchen Testbatterie keine mutagenen Effekte zeigen." (RÖHRBORN, 1979)

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Thallium als mutagenes Agens

Eine Art Übersichtskatalog über die chemischen Mutagene gibt GEBHART (1977). Er schreibt, daß Metalle, vor allem Schwermetalle, seit längerer Zeit im Blick auf ihre mutagene Wirkung Beachtung gefunden haben und weist auf "die potentielle Mutagenität bestimmter Metalle und Metallverbindungen" hin. GEBHART zitiert Arbeiten, in denen eine Mutagenität von Schwermetallen wie Blei, Quecksilber und Cadmium beobachtet wurde. Allerdings erbringen verschiedene Testmethoden oft unterschiedliche Ergebnisse, so daß er zu der Auffassung gelangt, die Stoffwechseleigenschaften der jeweiligen Testorganismen seien von ausschlaggebender Bedeutung für durch Metalle induzierbare Mutationen. Von Versuchen mit Thallium und seinen Verbindungen wird in dieser Arbeit nichts berichtet.

GEBHARTs Auflistung ist aber nicht komplett, da es einige Untersuchungen an Zellen nach Thalliumeinwirkung gibt. So untersuchte VON ROSEN 1953 verschiedene Elemente auf ihre Fähigkeit, Chromosomenbrüche zu induzieren. Als Testsystem bediente er sich der Wurzelzellen von Erbsenpflanzen. Von den als Salzen getesteten Metallen induzierte Thallium die meisten Chromosomenbrüche. In absteigender Reihe folgten dann Cadmium, Kupfer, Osmium, Quecksilber, Silber, Titan, Tantal, Gold, Platin, Chrom und Cobaltum. Die mutagenen Effekte waren durch eine 10^{-5} bis 10^{-6} -molare Thalliumlösung induzierbar. Die beobachteten Chromosomenschäden vergleicht der Autor mit denjenigen, die durch Röntgenstrahlen, radioaktive Substanzen oder Senfgas hervorgerufen werden. Das Anion der Metallsalze hat nach VON ROSEN nur in sofern Bedeutung, daß es die Löslichkeit der Salze und die Dissoziation der Ionen beeinflußt. Nach Ansicht des Autors reagieren die aktiven Metalle direkt mit den Chromosomen: Radikale Gruppen, wie zum Beispiel Aminoradikale, werden aus den Proteinkomplexen der Chromosomen gelöst und gelangen ins Zellplasma, wo

erneut komplexe Verbindungen entstehen. Die Chromosomen können sich in der Prophase nicht mehr spiralisieren und eine normale Zellteilung ist nicht mehr möglich. Es entstehen Chromosomenbrüche, Brückenbildungen sowie Abnormalitäten im Kinetochorbereich.

In einer weiteren Arbeit berichtet VON ROSEN (1957) von Mutationsuntersuchungen an Pisum abyssinicum. Thallium und andere Metalle (getestet als Nitrate), die mit Proteinen oder Proteinkomponenten starke chemische Komplexe bilden können, sind radiomimetische Stoffe, das heißt sie rufen Chromosomenveränderungen hervor. Es sind Fragmente, "bridges" und andere Abnormalitäten beobachtet worden. Erbsenpflanzen, die mit Thallium- und anderen Metallnitraten behandelt wurden, haben in den Folgegenerationen (F_1, F_2) Chlorophyllmutationen, wie beispielsweise Weiß- oder Gelbfärbungen, gezeigt. Es sind dies Effekte, wie sie auch durch andere bekannte Mutagene hervorgerufen werden können. Die mutagenen Dosen waren sehr klein. Eine Erhöhung dieser Dosen wirkte sich phytozidal aus.

An Wurzelspitzenzellen der Küchenzwiebel (Allium cepa) beobachtete AVANZI (1956) nach Behandlung mit Thalliumacetat Chromosomenfehlverteilungen während der Zellkernteilung. So beschreibt er die Nichteinordnung von einzelnen Chromosomen in das mitotische Spindelfasersystem sowie das Auftreten von zwei Spindelapparaten in einer Zelle, wodurch vier Nuclei mit anomalen Chromosomensätzen entstehen. Einzelne Chromosomen mit abnormem Teilungsverhalten wandern entweder an einen der Pole, wo sie sich nun in ihre beiden Chromatiden aufspalten, oder sie gehen verloren oder bilden Mikronuclei. Chromosomen anderer Zellen lassen ähnlich wie nach Einwirkung von Colchicin in der Mitose keinerlei Teilungsbewegungen erkennen (Stathmokinese). Folge der beschriebenen Störungen sind Genommutationen wie Aneuploidien und Polyploidien.
Diese sowie vergleichbare Beobachtungen von D'AMATO (1954) decken sich mit den Vermutungen GEBHARTs (1977), wonach Metallverbindungen häufig den Zellzyklus und hier vor allem die Zellteilung hemmen oder stören und so Genommutationen induzieren.

Auch NANETTI und MARRAS (1957) beschreiben Mitosestörungen bei Allium cepa. Eine 0,1 -molare Thalliumacetat-Lösung hemmt alle Phasen des Zellteilungszyklusses, während eine 0,001 -molare Lösung die Zahl der Anaphasen und Telophasen gegenüber der Zahl der Pro- und Metaphasen vermindert.

Eine weitere Bestätigung des antimitotischen Thalliumeffektes auf die Wurzelspitzen der Küchenzwiebel findet man bei BELTRAMI (1958), der mit Thalliumchlorid arbeitete.

Die antimitotische Wirkung von Thallium wird des weiteren belegt durch die Versuche von TRUHAUT (1964), der monovalente Thalliumsalze ebenfalls an Allium cepa testete. Er vergleicht die zytologischen Thalliumeffekte mit denen der ionisierenden Strahlen und der radiomimetischen Stoffe.
An Kulturen von Rattennierenzellen hat TRUHAUT allerdings keine vergleichbaren Ergebnisse erzielen können.

Einzelne ältere in vitro-Studien (VERNE und SANNIÉ, 1933 und 1935) berichten von mitosehemmenden Einflüssen des Thalliums auf Zellkulturen. So vermindert Thalliumchlorid das Wachstum von Fibroblastenkulturen aus Hühnchenherzen.
Andere Autoren (LINDEGREN und LINDEGREN, 1973) können auf Grund ihrer Versuche (Behandlung von Hefekulturen mit Thalliumoxid) keinen mutagenen Effekt nach Thalliumeinwirkung erkennen.

Der einzige bedeutsame Bericht über Mutationen von tierischen Zellen nach in vivo Behandlung mit Thallium findet sich bei FRIZZI und LECIS (1965). Larven und Nymphen von Anopheles maculipennis atroparvus (Gabelmücke) sind nach Einwirkung von Thalliumacetat in ihrer Entwicklung untersucht worden.
Geringe Dosen Thalliumacetat beeinflussen danach die Zellteilungen insofern, als diese teilweise verzögert oder gar blockiert werden. Allerdings wird dadurch die Reproduktionsfähigkeit im Vergleich zu den Kontrolltieren nicht gemindert, da genügend Keimzellen das Reifestadium erreichen. Höhere Thalliumdosen zeigen hingegen einen deutlichen mutagenen Effekt. Die Spindelfunktion

und die Zentromeraktivität werden gestört. Der Übergang der Chromosomen von der Metaphase in die Anaphase wird oft behindert und einzelne Chromosomen werden so gestreckt, daß Brüche an jeweils einer oder mehreren Stellen auftreten. Häufiges Abweichen ein oder mehrerer Chromosomen vom normalen Zellteilungsverhalten führt zu einer ungleichmäßigen Verteilung der Chromosomen auf die Tochterzellen, das heißt zu Aneuploidien.

Auf Mutagenitätsuntersuchungen mit Thallium an Säugetieren oder gar am Menschen (zum Beispiel bei Vergiftungspatienten) fanden sich keinerlei Hinweise in der Literatur. CAVANAGH et al. (1974) äußern lediglich den Verdacht, Thallium könne mutagen sein, weil sie an motorischen Nervenzellen thalliumvergifteter Menschen Chromatolysen bemerkten.

Faßt man alle Arbeiten und Ergebnisse zusammen, so wird offensichtlich, daß Thallium in der Mutagenitätsforschung nicht das gleiche Interesse wie andere Schwermetalle gefunden hat, was die vorliegenden Untersuchungen notwendig erscheinen ließ.

2. Klassifizierung, physikalische und chemische Eigenschaften von Thallium

Das chemische Element Thallium (Symbol: Tl) wurde 1861 von W. Crookes entdeckt. Es besitzt im Periodensystem der Elemente die Ordnungszahl 81 und steht somit zwischen Quecksilber und Blei. Das zu den sogenannten Erdmetallen zählende Thallium besitzt ein Atomgewicht von 204,37 und gehört somit zu den Schwermetallen. Seine physikalischen Eigenschaften sind mit denen des Bleis vergleichbar. Elementares Thallium hat einen Schmelzpunkt von 303,5 $\pm$ 1,0 ^{o}C und einen Siedepunkt von 1457 $\pm$ 10 ^{o}C (bei 760 mm Hg). In der Erdkruste ist Thallium weltweit verbreitet, aber betrachtet man sein quantitatives Vorkommen, so muß man es zu den seltenen Elementen zählen. Schiefer, Syenit, Granit und Markasit haben

einen höheren Thalliumgehalt. Im pflanzlichen, tierischen und menschlichen Organismus kommt Thallium als "regelmäßig vorhandenes Spurenelement" (GEILMANN et al., 1960) vor.
Thallium ist ein reaktionsfreudiges Element und bildet mit vielen anderen Elementen chemische Verbindungen. Da die Oxidationsstufen +1 und +3 nebeneinander mit ähnlicher Beständigkeit vorkommen, kann Thallium sowohl ein- als auch dreiwertig in chemische Verbindungen eingehen (Thallo- und Thalli-Verbindungen).
Die wichtigsten anorganischen Thalliumsalze sind Thalliumoxid (Tl_2O), Thalliumcarbonat (Tl_2CO_3), -chlorat ($TlClO_3$), -(I)chlorid ($TlCl$), -(III)chlorid ($TlCl_3 \cdot 4H_2O$), -hydroxid ($TlOH$), -nitrat ($TlNO_3$), -nitrit ($TlNO_2$), -phosphat (Tl_3PO_4), -sulfat (Tl_2SO_4), -sulfid (Tl_2S) und -sulfit (Tl_2SO_3), wobei dem Thalliumsulfat sicherlich die größte Bedeutung zukommt. Daneben kann man Thallium in einigen chemischen Komplexen finden. Auch mit organischen Substanzen gibt es zahlreiche Verbindungen, wie zum Beispiel Thalliumoxalat, Thalliumacetat und Thalliumcitrat.

3. Die Verwendung von Thallium und seinen Verbindungen sowie ihr Vorkommen in der Umwelt

Zuerst entdeckt wurde Thallium bei spektralanalytischen Untersuchungen des Bleikammerschlammes einer Schwefelsäurefabrik im Harz. Auch heute finden wir Thallium und -verbindungen bei zahlreichen industriellen Prozessen. So ist Thallium wie vor über einhundert Jahren Abfallprodukt bei der Herstellung von Schwefelsäure. Verhältnismäßig große Mengen Thallium finden sich in vielen Erzen und fallen bei Verhüttungsprozessen an. Es enthalten beispielsweise Pyrit (Eisen-Schwefel-Kies) bis 0,1 g Tl / kg, Bleiglanz bis 1,0 g Tl / kg und Zinkblende bis 5,0 g Tl / kg. So erklärt sich die Thalliumbelastung der Arbeiter an Hochöfen, in Blei-, Kupfer- und Zinkschmelzereien, bei der Cadmiumherstellung und in ähnlichen Betrieben. Hochofenschlacke, die zum Beispiel bei der Herstellung von Spezialzementen benötigt wird, hat

normalerweise einen minimalen Thalliumgehalt, der aus den verhütteten Erzen stammt. Anders ist dies, wenn - wie in Lengerich - die Schlacke auch den Abbrand von Pyrit, der aus der Schwefelsäuregewinnung stammt und in Eisen- und Kupferhütten weiterverarbeitet wird, enthält. Pyritabbrand hat einen durchschnittlichen Thalliumgehalt von 15 - 45 g pro Tonne Abbrand.
Ferner kommt Thallium als Arbeitsplatzverunreinigung und Emissionsbestandteil bei Raffinerien, Kohlekraftwerken und Ziegeleien vor. Die beiden Letztgenannten emittieren in der BRD im Jahr jeweils etwa zehn bis dreizig Tonnen Thallium.

Die Thalliumweltproduktion beträgt ungefähr zehn bis zwölf Tonnen pro Jahr.
In der chemischen Industrie dient Thallium als Katalysator bei der Synthese einiger organischer Verbindungen, zum Beispiel bei der Chlorierung organischer Stoffe. Thalliumsulfat und -nitrat finden bei der Trennung von Chloriden, Bromiden und Jodverbindungen Verwendung.
In kleinen Dosen bei der Glasherstellung zugesetzt modifiziert Thallium das Produkt dunkel bis hin zur Undurchsichtigkeit. Der Brechungsindex des Glases wird so erhöht. Thalliumoxide verleihen dem Flintglas eine grün-gelbliche Färbung. Auch bei der Herstellung von Edelsteinimitationen wird Thallium benutzt, wozu es sich wegen des erzielbaren hohen Brechungsindexes gut eignet. Ferner werden mit Hilfe von Thalliumzusätzen Spezialgläser für die Isolierung von Halbleiterelementen produziert. Thalliumsalze werden bei der Herstellung optischer Linsen und Gläser - vor allem für die Spektrophotometrie - verwendet.
Legierungen von Thallium mit Silber und Blei sind sehr korrosionsbeständig.
Eine weite Verbreitung finden Thalliumverbindungen auch in der Elektro- und Elektronikindustrie. Die photoelektrische Thalliumzelle hat eine hohe Empfindlichkeit für langwelliges Licht und übertrifft noch die Selenzelle. 1964 wurde eine Variation der Quecksilberdampflampe entwickelt. Thallium sowie Natrium und Jod rufen ein für diese Lampe neuartiges gelb-weißes Licht hervor. Auch einige andere Speziallampen enthalten Thalliumkomponenten.

In einer Reihe elektronischer Artikel wie Gleichrichter, Halbleiter, Szintillationszähler für Gammastrahlen sind Thalliumverbindungen enthalten.
Thallium wird als Zusatz gebraucht bei der Herstellung von Quecksilberthermometern für niedrige Meßbereiche.
Bei der Herstellung von Leuchtstoffen und Feuerwerkskörpern ("Bengalisches Feuer") wird Thallium zur Erzielung einer grünen Färbung eingesetzt. Auch in der Papier- und Keramikindustrie finden Thalliumverbindungen Anwendung. Ähnlich wie Blei eignet sich Thallium als Antiklopfmittel im Benzin, aber es ist als solches heute nicht mehr gebräuchlich.

In der Medizin wurden Thalliumverbindungen schon früh angewendet. 1897 behandelte R. Sabourand erstmals die Mikrosporie bei Kindern mit Thalliumacetat. Auch fand Thallium Eingang in die Therapie von Gonorrhoe, Syphilis, Dysenterie sowie in die Behandlung des Nachtschweißes Tuberkulosekranker, obwohl über die toxikologischen Eigenschaften dieses Elementes und seiner Verbindungen erst sehr wenig bekannt war. Nach und nach häuften sich Berichte über Vergiftungserscheinungen nach Thalliumgabe, wie zum Beispiel Lähmungserscheinungen, Haarausfall und Blindheit. Am erschreckensten waren mehrere Todesfälle nach medizinischer Thalliumanwendung. Nach dem Ersten Weltkrieg wurde daraufhin die Wirkung von Thallium an Tieren näher untersucht. Trotz der beschriebenen deletären Nebenwirkungen fand Thallium eine weite Verbreitung als Enthaarungsmittel, zunächst in der Medizin und später in der Kosmetik.
In den zwanziger und dreißiger Jahren wurden vor allem in Frankreich und den USA thalliumhaltige Salben - meist um 1 % Thalliumacetat enthaltend - verkauft. "Koremlu-Cream" zur Entfernung von Gesichts- und Achselhaaren enthielt sogar 7,18 % Thalliumacetat, was ungefähr 5,6 % Thallium entspricht. Nachdem auch nach Anwendung der Epilationspräparate zahlreiche Vergiftungen auftraten, wurde der Verkauf dieser Mittel verboten.
Heute sind Thallium und -verbindungen in der medizinischen Therapie obsolet, allerdings mit einer Ausnahme: In einer 1970 veröffentlichten Studie berichten SINKA und ANTOSOVSKY von der erfolgreichen Behandlung der Alopecia areata mit einer thalliumhaltigen Mixtur.

Unter Anwendung einer sehr kleinen Thalliumdosis (Gesamtthalliummenge während einer sechsmonatigen Kur: 0,5 mg) erzielten sie einen homöopathischen Effekt (Similia similibus curantur).

Eine neue wichtige medizinische Bedeutung hat Thallium vor wenigen Jahren bekommen, als die Myokardszintigraphie mit ^{201}Thallium entwickelt wurde. Im Zyklotron erzeugtes ^{201}Tl wird dem Patienten intravenös appliziert (Dosis: 2 mCi ^{201}Tl, entspricht 4 µg Thallium) und reichert sich im Myokard und anderen Geweben an, wo es mit einer Halbwertszeit von 73 Stunden zerfällt. Mit Hilfe dieser nicht-invasiven kardiologischen Untersuchung lassen sich beispielsweise ein akuter Myokardinfarkt diagnostizieren oder eine koronare Herzkrankheit nachweisen und beurteilen. Toxische Nebenwirkungen sind bei dieser Untersuchung bislang nicht aufgetreten.

Eine sehr weite Verbreitung in Haushalt und Landwirtschaft fand Thallium als Rodentizid. Zwei der am besten bekannten Präparate sind "Zelio-Körner" und "Zelio-Paste", die von der Firma Bayer-Leverkusen seit ungefähr 60 Jahren hergestellt werden. Die Zelio-Präparate enthalten das farblose Thallium-(I)sulfat, und man sah sich veranlaßt, den Körnern eine rote und der Paste eine blaue Warnfarbe beizumischen. Eine Tube "Zelio-Paste" hat 28 g Inhalt, der 2,3 % Thallium enthält, das sind 644 mg Thallium.
Da eine Reihe Morde und Selbstmorde (s. u.) mit thalliumhaltigen Rattengiften beobachtet wurden, fordern schon seit vielen Jahren zahlreiche Mediziner ein Verbot dieser Präparate, zumal inzwischen für Menschen und Haustiere ungefährliche Cumarinpräparate für die Vernichtung von schädlichen Nagetieren zur Verfügung gestellt worden sind. Inzwischen hat eine Verbreitung der Cumarinderivate auf Kosten der thalliumhaltigen Rodentizide stattgefunden, dennoch sind beispielsweise die "Zelio"-Präparate auch heute noch in Apotheken von jedermann erwerbbar (persönliche Nachfrage in Dortmunder Apotheken im Frühjahr 1982).

Als Umweltgift wurde dem Thallium lange Zeit keine wesentliche Bedeutung beigemessen. Es war zwar eine lokale Belastung in der

Umgebung bestimmter Industriezweige bekannt, aber man hielt eine gesundheitliche Gefährdung der Bevölkerung für nicht gegeben. Erst durch den Lengericher Schadensfall wurde "die Aufmerksamkeit auf ein bislang kaum beachtetes Umweltproblem gelenkt" (LANDESANSTALT FÜR IMMISSIONSSCHUTZ, 1980). Nachfolgende Untersuchungen in anderen Bundesländern ergaben, daß auch dort in einigen Gebieten durch einen hohen Thalliumgehalt im Boden Gefahr für Menschen und Tiere besteht. Die Thalliumanreicherungen in landwirtschaftlich genutzten Böden "stellen ein wesentliches Gefährdungspotential dar, wenn das Schwermetall über Wurzelaufnahme in Pflanzen und von dort in den menschlichen Organismus gelangt" (SCHOER und NAGEL, 1980). Von Bedeutung ist, daß lösliche Thalliumsalze im Boden lange ihre Löslichkeit behalten.
Thallium gehört zu den sogenannten persistierenden Giften, die auch noch nach vielen Jahren im Boden vorhanden sind. Eine Auswaschung durch das Regenwasser ist fraglich.
In deutschen Mineralwässern fanden KORKISCH und STEFFAN 1979 bis zu 3,5 µg Thallium pro Liter Wasser.

4. Die Thalliumintoxikation

Die erste Thalliumintoxikation wird aus dem Jahre 1862 berichtet. Nachdem es A. Lamy (zitiert nach PASSARGE und WIECK, 1965) gelang, 14 g reines Thallium zu isolieren, litt er an Beinlähmungen und Haarausfall. Seit dieser Zeit kam es zu zahlreichen akzidentellen oder auch beabsichtigten Thalliumvergiftungen. MOESCHLIN (1972) berichtet von einer starken Zunahme der Thalliumvergiftungen durch Rodentizide. Nach seiner Statistik der akuten Vergiftungsfälle im Schweizer Kanton Solothurn in den Jahren 1955 bis 1966 hat Thallium einen Anteil von 1,7 % an den Erwachsenen- und 2,9 % an den Kindervergiftungen. KLÖPPEL und WEILER (1978) berichten von 19 Schwermetallvergiftungen von insgesamt 1800 Vergiftungsfällen (1972 - 1977), von denen 15 durch Thallium verursacht waren (= 0,83 %). Demgegenüber sind die Blei-, Eisen-, Arsen- und Quecksilbervergiftungen

unbedeutend geworden. VON CLARMANN (1977) gibt die Zahl der Thalliumvergiftungen in einer Münchener Studie aus dem Jahre 1976 mit zehn Fällen von 2509 Vergiftungen an, das sind 0,4 %. Allerdings weist er darauf hin, daß es bei den Vergiftungen die höchste diagnostische Dunkelziffer gibt. Gerade bei den Thalliumvergiftungen gibt es immer wieder Diagnoseprobleme, so daß sicher in der Vergangenheit eine Anzahl von Thalliumintoxikationen nicht aufgeklärt wurden. Dies hat eine besondere Bedeutung, da Thalliumpräparate in Form der genannten Rodentizide für jedermann erwerbbar sind, wenn auch Verkauf und Käufer registriert werden müssen. Die käuflichen Präparate enthalten meist eine für den Menschen tödliche Dosis geschmacks- und geruchsfreien Thalliums. In krimineller Absicht verwendet ist Thallium an die Stelle des Arsens getreten. PASSARGE und WIECK (1965) werteten 250 kasuistische Literaturberichte aus den Jahren 1908 bis 1962 aus und kamen zu folgender Häufigkeitsverteilung der Thalliumintoxikationen:

Suizidversuch:	71 = 28,4 %
medizinische Vergiftungen:	56 = 22,4 %
Versehen:	42 = 16,8 %
Mord und Mordversuch:	24 = 9,6 %
Abortivum:	7 = 2,8 %
nicht geklärt:	50 = 20,0 %

Tabelle 1: Ursachenverteilung bei Thalliumvergiftungen (nach PASSARGE und WIECK, 1965)

Heute kommen medizinische Thalliumvergiftungen nicht mehr vor, unvermindert ist aber die Bedeutung der Mord- und Selbstmordfälle. Nach wie vor gehören die Thalliumverbindungen auch zu den wichtigsten Substanzen in der Toxikologie des Kindesalters.
Auch die Nahrungsmittelvergiftungen durch Thallium dürfen nicht außer acht gelassen werden. Die Möglichkeit, durch den Verzehr des Fleisches vergifteter Tiere zu erkranken, wird so lange bestehen, wie thalliumhaltige Präparate angewendet werden.
Das Risiko gewerblicher Thalliumvergiftungen ist hoch, durch vorhandene Schutzbestimmungen (zum Beispiel MAK-Wert: 0,1 mg / m^3)

sind akute Intoxikationen heute aber nicht häufig. Allerdings gehen viele Autoren in ihren Berichten über Thallium nicht auf die Problematik der gewerblichen Thalliumintoxikationen ein, so daß der Eindruck entstehen könnte, es handele sich hierbei um Raritäten. Daß dies nicht so ist, zeigt deutlich die Literaturübersicht von SHABALINA und SPIRIDONOVA (1979), in der die gewerblichen Thalliumvergiftungen der besonderen Aufmerksamkeit der Arbeitsmediziner und Hygieniker anbefohlen werden. Viele - meist chronisch verlaufende - Vergiftungsfälle aus verschiedenen Industriezweigen werden beschrieben. Teilweise liegen die Ursachen der Intoxikationen darin, daß Schutzvorschriften mißachtet und die Gefährlichkeit des Stoffes verkannt werden.
Lange Zeit gehörten die durch gewerbliche Thalliumintoxikationen hervorgerufenen Erkrankungen in der BRD nicht zu den anerkannten Berufskrankheiten. Dies ist seit 1961 anders und "Erkrankungen durch Thallium oder seine Verbindungen" stehen in der Liste der Berufskrankheiten (BUNDESGESETZBLATT I, 1976).

Die Pharmakokinetik von Thallium ist noch nicht vollständig aufgeklärt und es existieren in der Literatur teilweise widersprüchliche Angaben. Geklärt ist, daß Thallium auf drei Wegen in den menschlichen Körper gelangen kann und dort rasch resorbiert wird. Der größte Anteil wird wahrscheinlich innerhalb der ersten 24 Stunden aufgenommen. DRASCH und HAUCK (1977) berichten von einem Intoxikationsfall, bei dem drei Stunden nach Einnahme von 1,3 Gramm Thallium (als Sulfat) der größte Teil des Giftes schon resorbiert worden war.
Neben der gastro-intestinalen und perkutanen Aufnahme durch die unverletzte Haut beziehungsweise Schleimhaut kennen wir die inhalative Inkorporierung. Bei letztgenanntem Weg ist die Resorptionsquote abhängig von der Teilchengröße. Partikel mit einem Durchmesser größer als fünf bis sieben Mikrometer gelangen nicht in die Lungenalveolen, sondern werden durch die Ziliarbewegungen des Flimmerepithels der Atemwege in den Rachen zurückbefördert, von wo aus sie meist in den Verdauungstrakt gelangen.
Nach erfolgter Resorption befindet sich Thallium nur kurze Zeit im Blut, da es sehr schnell über alle Organe verteilt und dort

lange gespeichert wird. Die Applikationsart hat keine Bedeutung für die Verteilung im Organismus, wohl aber ist wichtig, ob die Intoxikation akut oder chronisch erfolgte.

Anreicherungen findet man vor allem in den Nieren, in der Haut und ihren Anhangsgebilden, hier besonders in den Haarfollikeln. Mittlere Konzentrationen werden im Muskel- und Knochengewebe (vor allem im Femur) sowie in Nebenhoden, Lungen, Leber, Milz, Schilddrüse, Speicheldrüsen, Nebenniere, Herz, Dickdarmwand und Uterus gefunden, während Blut, Liquor, Fett- und Bindegewebe die geringsten Thalliumkonzentrationen aufweisen.

Das Tl^+ -Ion ist dem K^+ -Ion ähnlich und ersetzt dieses in vielen physiologischen Vorgängen. So wird nach FELIX et al. (1975) Tl^+ durch das Na-K-ATPase-System aktiv durch die Zellmembran transportiert und findet sich dann vor allem in den stoffwechselaktiven Zellen.

WEINIG und ZINK (1967) zeigten, daß Thallium auch im Körper von Menschen vorkommt, bei denen keine Thalliumexposition nachzuweisen ist. Keines der untersuchten Organe dieser Menschen war thalliumfrei. Bei den Leichen zweier Bergleute aus dem Ruhrgebiet beobachteten sie auffallend höhere Thalliumwerte in den Lungen.

Bei tödlich verlaufenen Thalliumvergiftungen fanden WEINIG und SCHMIDT (1966) größere Thalliummengen in der Muskulatur und in den Knochen. Da diese Gewebe 45 bis 55 % der Körpermasse eines Erwachsenen ausmachen, bilden sie somit den absolut betrachtet größten Thalliumspeicher im menschlichen Organismus.

Die biologische Halbwertszeit konnte bislang noch nicht sicher bestimmt werden. In der Literatur sind sehr unterschiedliche Angaben zu finden. Fest steht, daß sie sehr lang ist; HENSCHLER (1977) gibt als Halbwertszeit vierzehn Tage an.

Thallium wird vor allem mit dem Harn und dem Kot ausgeschieden, wobei beide Wege wahrscheinlich einen ähnlichen Eliminationsanteil besitzen. Thallium wird mit der Galle in den Darm sezerniert, von dort aber teilweise wieder rückresorbiert (enterohepatischer Kreislauf). Daneben werden Thallium-Ionen nach FORTH und HENNING (1979) auch aus dem Blut über die Darmmukosa in den Darm ausgeschieden. Dieser aktive Transport entgegen dem Konzentrationsgradienten findet vor allem im Jejunum statt. Neben individuellen Unterschieden spielt

auch das Ausmaß der meist konsekutiven Obstipation eine wesentliche Rolle für die Ausscheidung mit dem Kot.
Auch die Elimination über den Urin vollzieht sich langsam. Nur etwa 20 % der oral zugeführten Thalliummenge wird auf diese Weise innerhalb der ersten zwei Wochen ausgeschieden. Anscheinend verlängert sich die Halbwertszeit später noch, so daß Thallium oft noch nach einigen Monaten im Harn nachgewiesen werden kann.
Die Angaben über die "Normalkonzentration" bei nicht exponierten Menschen schwanken in der Literatur zwischen 0,05 µg (GEILMANN et al., 1960) und 20,0 µg (MEDIZINISCHES INSTITUT FÜR UMWELTHYGIENE an der Universität Düsseldorf, zitiert nach: LANDESANSTALT FÜR IMMISSIONSSCHUTZ) Thallium pro Liter Harn, wobei am häufigsten Angaben um 1 µg Thallium pro Liter Urin zu finden sind. Auffallend ist, daß bei Rauchern und Vegetariern analog der größeren Organkonzentrationen höhere Thalliumausscheidungen zu beobachten sind (WEINIG und ZINK, 1967; GOENECHEA und SELLIER, 1967).
Bei akuten Vergiftungen steigt die Thalliumkonzentration im Harn wegen der geringen Eiweißbindung schnell auf das Hundert- bis Tausendfache des "Normalwertes" an. Konzentrationen von mehr als 10 mg Thallium pro Liter Harn sind beobachtet worden (FRETWURST und LOCHMANN, 1954/1955). Für PRICK (1979) sind zehn oder mehr Milligramm Thallium im 24-Stunden-Urin Zeichen einer ernsten Intoxikation. Bei chronischen Vergiftungen besteht aber offenbar kein Zusammenhang zwischen der Thalliumausscheidung im Urin, der Thalliumaufnahme und der Schwere der Vergiftungssymptomatik.
Auch über die exkretorischen Drüsen wird Thallium ausgeschieden. So gelangt dieses Metall unter anderem in die Muttermilch.

KÜNKELE bezeichnete 1938 Thallium als das "entsetzlichste Gift unserer Zeit" und auch noch 1972 mußte MOESCHLIN die Thalliumintoxikation zu den gefährlichsten Vergiftungen zählen. Ebenso ist die "Thallotoxikose" heute - nicht zuletzt wegen der beschränkten Therapiemöglichkeiten - ein sehr schweres Krankheitsbild. +)

+) Zur Beschreibung der Vergiftungssymptome und des Vergiftungsverlaufes möchte ich bemerken, daß einzelne Autoren den jeweiligen Symptomen eine unterschiedliche Bedeutung beimessen und daß vor allem über die Symptomenhäufigkeit widersprüchliche Angaben vorliegen. Ich habe versucht, aus vielen Literaturangaben einen Mittelwert zu erstellen.

Unmittelbar nach Ingestion einer größeren Thalliummenge besteht meist nur eine leichte Übelkeit, so daß es selten zum Erbrechen kommt.

Nach einer Latenzzeit von ein bis vier Tagen (in Extremfällen sogar innerhalb einiger Stunden) treten die ersten gastrointestinalen, polyneuritischen, vegetativen oder kardialen Symptome auf. Der Beginn der Thallotoxikose ist wenig charakteristisch. Häufig bemerken die vergifteten Personen zunächst Schmerzen in den Füßen oder Beinen oder aber es treten zuerst Leibschmerzen und eine zunehmende Obstipation auf, die ihr Maximum in der zweiten Woche nach der Giftaufnahme erreicht. Die wahrscheinlich paralytisch bedingte Obstipation läßt sich durch Laxantien nur schwer bessern. Es können auch paradoxe Durchfälle auftreten, also ein wiederholter Wechsel zwischen Obstipation und Diarrhoe.

Die gastrointestinalen Störungen, zu denen ferner Übelkeit, Magenschmerzen, Unterleibskrämpfe sowie später auch Erbrechen zählen, dauern meist zwei bis sieben Wochen an.

Ebenfalls kurze Zeit nach der Intoxikation entwickelt sich die Thallium-Polyneuritis. Sie beginnt mit sensiblen Reizerscheinungen an Füßen und Händen. Häufig wird zunächst ein Brennschmerz an der Fußsohle bemerkt. Typisch sind die sich rasch verstärkenden und bald unerträglich werdenden Hyperpathien, die oft den gesamten Extremitätenbereich betreffen. Viele Patienten vermögen dann den Druck der Bettdecke nicht mehr zu ertragen.

Sehr quälend sind auch die spontan auftretenden Schmerzen, die vor allem in den Beinen, aber auch in den Armen, im Brustkorb (typisch ist der retrosternale Schmerz) und im Rücken lokalisiert sind. Die Spontanschmerzen halten meist viele Wochen an und auch nach Schmerzminderung treten teilweise neue Schmerzschübe auf. Krampfartige Schmerzattacken können das Krankheitsbild verstärken. Außerdem finden sich vor allem an den Händen und den unteren Extremitäten frühzeitig oberflächliche Parästhesien (beispielsweise "Kribbeln" oder "Brennen"), Tiefenparästhesien (muskelkaterähnliches Gefühl) sowie gelegentlich Allästhesien (Mißempfindungen auf Berührungsreize) und Thermästhesien (hier als Kälteempfinden).

Die Eigenreflexe der unteren Extremitäten sind zunächst gesteigert.

Die sensiblen und motorischen Symptome treten fast immer symmetrisch auf, wobei die unteren Extremitäten häufiger betroffen sind als die oberen und die distalen Abschnitte mehr als die proximalen. In der Regel kommt den sensiblen Erscheinungen eine größere Bedeutung zu als den motorischen.
Bei der Inspektion der Kranken lassen sich vielfältige Schleimhaut- und Hautveränderungen feststellen, wie beispielsweise Entzündungen, rote Effloreszenzen im Gesicht, pustulöse Veränderungen, Hyperkeratosen und Pyodermien. Besondere Beachtung verdient auch die in einigen Fällen ulzerierend verlaufende Stomatitis. Das Gesicht ist oft gedunsen und livide Verfärbungen finden sich an Wangen, Unterschenkeln und Füßen. Rhinitiden, Konjunktivitiden und Bronchitiden kommen vor. Das Abdomen ist meist eingezogen. Schwellungen im Bereich der Gelenke können auftreten, sind aber eher selten.
Die einige Tage nach der Giftaufnahme auftretende, zunehmende Schlaflosigkeit, die wohl zentraler Genese ist, erweist sich als therapieresistent und klingt häufig erst nach zwei Wochen Dauer ab.
Bereits in der ersten oder zweiten Woche lassen sich häufig psychische Veränderungen beobachten, zunächst als abnorme Verhaltensweisen, welche sich oft zum sogenannten Durchgangssyndrom oder gar zu körperlich begründbaren Psychosen (im Sinne Kurt Schneiders) entwickeln. Es wurden infantile, ängstliche, weinerlich-klagsame, hysteriforme oder in anderen Fällen aggressiv-gereizte Verhaltensweisen beobachtet. Die Patienten sind oft sehr unruhig. Bei der Beurteilung der psychischen Lage muß man die starken Schmerzen sowie ein nicht selten auftretendes brennendes Durstgefühl berücksichtigen. Vor allem der hysterische Eindruck der Kranken führte wiederholt zur Fehldiagnose. Des weiteren kommen auch mißmutig-dysphorische aber ebenfalls euphorische Verstimmungen sowie depressive, paranoide und halluzinatorische Bilder vor.
Die Entwicklung der Art und Weise sowie die Ausprägung und der Zeitpunkt des Auftretens des Durchgangssyndroms ist abhängig von der Struktur der Ausgangspersönlichkeit (SCHEDIFKA, 1969) und von der Schwere der Vergiftung. Bewußtseinseintrübungen bis hin zur Bewußtlosigkeit kommen bei schwersten Krankheitsbildern vor.

Auch bei frühzeitiger Therapie schreitet die Entwicklung des polyneuritischen Syndroms weiter fort. Ungefähr in der zweiten Woche der Thallotoxikose kommt es bei vielen Kranken zu sensiblen Ausfallserscheinungen unterschiedlicher Ausprägung. Die Hypästhesien und Hypalgesien, die teilweise nur an den Füßen auftreten, teilweise aber auch aufsteigen und in Extremfällen bis über die Brust reichen, zeigen ebenfalls eine symmetrische Verteilung. Gleichzeitig beobachtet man auch motorische Ausfälle, die sich innerhalb der nächsten Wochen weiter ausdehnen. Während die Spontanschmerzen und Parästhesien langsam zurückgehen, sind bei einigen Patienten bald fast alle Beinmuskeln sowie vereinzelt auch Armmuskeln und in seltenen Fällen auch das Diaphragma gelähmt. Die Patienten können sich aus dem Liegen oder aus der Kniebeuge nicht mehr aufrichten und die anfänglich gesteigerten Eigenreflexe der unteren Extremitäten machen einer Hypo- oder Areflexie Platz. Die betroffene Sklettmuskulatur atrophiert und entsprechende Veränderungen sind im Elektromyogramm sichtbar.
Die Thallium-Polyneuritis betrifft nicht immer nur die peripheren Nerven. In schweren Vergiftungsfällen, vor allem nach wiederholten Thalliumingestionen, führen Neuritiden der Nervi optici zu Sehstörungen und manchmal sogar zu irreversiblen Erblindungen. Nach PFEIFER und LÜCKING (1977) soll es bei bis zu 30 % aller akuten Thalliumvergiftungen zu Optikusschäden mit permanenter Herabsetzung der Sehschärfe kommen. Des weiteren können bei den schweren, meist letal ausgehenden Vergiftungen Ausfälle anderer Hirnnerven beobachtet werden, vorzugsweise von Abducens, Facialis, Vestibularis und Vagus, woraus unter anderem Augenmuskellähmungen, Ptose, Schwindel und Nystagmus resultieren. Ferner treten vereinzelt schwere Koordinationsstörungen und andere zerebellare sowie extrapyramidale und pyramidale Störungen auf. Die extrapyramidalen Dyskinesen finden sich bevorzugt bei Kindern. Auch kommen passagere Elektroenzephalogramm-Veränderungen, jacksonartige epileptische Krampfanfälle, spastische Zeichen und selten Hemiparesen vor. Eine spinale Intoxikation findet wie bei den meisten Giften anscheinend nicht statt.
Kollaps, Somnolenz, Stupor, Koma oder zentrale Lähmungen weisen auf eine schlechte Prognose hin.

Eine sich ab Anfang der zweiten Woche entwickelnde Tachykardie erreicht in der dritten Woche ihren Höhepunkt mit einer Frequenz von durchschnittlich 110 bis 145 Schlägen pro Minute. Häufig ist auch der Blutdruck nach anfänglicher Hypotonie erhöht. Blutdruckwerte bis zu 220 / 140 mm Hg sind beschrieben worden, aber in der Regel ist die Hypertonie - vor allem systolisch - weit weniger stark ausgeprägt. Die genannten klinischen Beobachtungen stehen im Widerspruch zu den tierexperimentellen Ergebnissen von LAMEIJER und VAN ZWIETEN (1976), die an Ratten eine dosisabhängige Bradykardie und Hypotonie erzeugen konnten.
Im EKG beobachtet man häufig myokarditisähnliche Veränderungen: Abflachung oder Negativierung der T-Welle, Auftreten von ventrikulären Extrasystolen.
Wichtig zu nennen sind auch die Miktionsstörungen, wie vermehrte Restharnbildung und Harnverhaltung, die in den ersten vier Wochen kurzzeitig auftreten können.

Erst zwei bis drei Wochen nach der Giftaufnahme erscheint das für die Thalliumintoxikation typische Symptom: der "Haarausfall". Nach LUDWIG (1961) ist der Haarverlust zunächst durch intrafollikulären Haarbruch und erst später durch wirklichen Haarausfall bedingt. Die verlorengegangenen Haare sind am proximalen Ende häufig spitz oder kegelförmig, es kommen aber auch stumpfe Bruchenden vor. Der Haarkolben fehlt in der Regel.
Der Haarverlust kann bis auf den medialen Teil der Augenbrauen die gesamte Körperbehaarung betreffen. Zunächst fällt eine leichte Ausreißbarkeit der Kopfhaare auf, dann folgt unter dem Bild der Alopecia areata oder Alopecia diffusa ein starker, spontaner Haarverlust, der oft zur totalen Alopezie führt. Achsel- und Schambehaarung sind oft nicht in diesem starken Ausmaß betroffen.
Da die Schädigung der Haarbälge in den tiefer gelegenen jüngsten Epithelschichten stattfindet, kommt es erst relativ spät zum Haarausfall. Allerdings kann man bei Untersuchungen der Haarwurzeln schon vier Tage nach der Giftinkorporierung in 95 % der Kopfhaare eine dunkle Zone von etwa einem Millimeter Ausdehnung, die zum Teil mit bloßem Auge sichtbar ist, finden. Diese Zone - zuerst von WIDY (1959) als Pigmentzone beschrieben - entsteht durch

Einlagerung von Luft (Porosität) in die geschädigte Haarwurzel (LUDWIG, 1961). Haarbruch sowie die dunkle, proximal gelegene Zone gelten als pathognomonische Zeichen der Thalliumvergiftung und erlauben eine Schnelldiagnose. In eigenen Beobachtungen an einer 26 Jahre alten Patientin mit Thalliumvergiftung (E. F., 1981, Städtische Kliniken Dortmund, Leiter der Abteilung: Prof. Klaus) fand ich das baldige und gut erkennbare Auftreten der dunklen Zone an den Kopfhaaren bestätigt.
Wiederholte Giftaufnahmen lassen sich durch die entsprechende Zahl von dunklen Zonen nachweisen (HENKE und BOHN, 1969).
Die verlorengegangenen Haare wachsen im Anschluß an eine überstandene Thalliumvergiftung wieder nach, zunächst sehr fein, aber später in normaler Stärke und bei einigen Menschen sogar noch üppiger.
Neben den Haarbälgen werden die Schweiß- und Talgdrüsen geschädigt. Folgen sind einmal eine auffallende Anhidrose und zum anderen eine schuppende Haut. Ebenfalls wird das Wachstum der Finger- und Zehennägel eine Zeit lang gestört. Die Wachstumsstörungen werden ungefähr in der vierten bis fünften Woche als halbmondförmige, weiße Querstreifen sichtbar. Diese für die Thalliumvergiftung ebenfalls ganz typischen Lunula-Streifen, auch Meessche Nagelbänder genannt, wandern mit dem Wachstum der Nägel immer weiter zum Nagelende. Sie sind so einige Monate sichtbar.

Häufig ist bei den Vergifteten eine ausgeprägte Appetitlosigkeit, die zusammen mit einer thalliumbedingten Magen- und Darmschleimhautschädigung zu einer raschen Auszehrung der Kranken führt. Ferner kommen Störungen des endokrinen Gleichgewichtes vor, wie beispielsweise Erhöhung des Blutzuckerwertes und Entgleisen der Schilddrüsenfunktion. Bei Frauen bleibt meistens die Menstruation vorübergehend aus, während beim Mann eine passagere Impotenz fast regelhaft ist.
Im Blut finden sich bei mikroskopischen und klinisch-chemischen Untersuchungen keine typischen Veränderungen. Bei einigen Kranken kann man in der ersten Woche eine Leukozytose beobachten. Gelegentlich kommen Unregelmäßigkeiten des weißen Blutbildes vor. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit ist bei einigen Kranken in

der zweiten und dritten Woche mäßig erhöht.
Demgegenüber zeigt der Urinstatus häufiger Besonderheiten. So kommt es in vielen Fällen zur Proteinurie, bei der vor allem Albumine vorherrschen. Im Harnsediment erscheinen mehr oder weniger reichlich Erythrozyten und Leukozyten sowie Zylinder. Der Harnbefund ähnelt dem der Nephritis. Vorübergehend sinkt die Konzentrationsfähigkeit der Nieren.
Im Liquor ist bei normaler Zellzahl das Gesamteiweiß manchmal erhöht.
Als Zeichen einer Leberschädigung sind bei schweren Vergiftungen die Transaminasen erhöht und die Bromthaleinprobe fällt pathologisch aus.

Im zweiten Monat nach der Giftaufnahme erreichen die neurologischen Erscheinungen ihre stärkste Ausprägung. Ihre Entwicklung ist von der Giftdosis und von individuellen Faktoren abhängig. Die Störungsmaxima der Paresen und Hypästhesien werden unterschiedlich schnell und in nicht festgelegter Reihenfolge erreicht. Anschließend bildet sich das Polyneuritis-Syndrom nur langsam zurück. Im Gegensatz zu vielen anderen Symptomen sind auch nach vielen Wochen die Hypästhesien und die Beinlähmungen nicht völlig verschwunden. So können sich beispielsweise zu Beginn des dritten Monats noch einige Kranke nicht ohne fremde Hilfe vom Stuhl erheben. Manchmal dauert es zwei Jahre, bis die Patienten von ihren neurologischen Störungen befreit sind und sich ihr stark reduzierter Allgemeinzustand gebessert hat. In einigen Vergiftungsfällen sind Dauerschäden beschrieben worden: Schwäche der Fußheber, Peronäuslähmungen sowie Optikusatrophien mit Visusverlust oder sogar Erblindungen. Irreversible psychopathologische Zustände, wie organische Demenz, Persönlichkeitsveränderungen, Defektschizophrenien oder Affektlabilitäten, sind - wenn auch selten - genannt worden (SCHEDIFKA, 1965; SCHEDIFKA, 1969). Schwere irreparable ZNS-Schädigungen werden in der Regel nicht überlebt.

Über die Letalität der Thallotoxikose gibt es differente Angaben, sie dürfte aber heute bei etwa 10 % liegen, abhängig von der Giftdosis, vom Lebensalter, von der individuellen Empfindlichkeit

sowie von dem Zeitpunkt des Therapiebeginns. Eine besonders hohe Letalität ist bei Kindern unter dreizehn Jahren sowie bei Personen mit lang andauernder Tachykardie, schweren polyneuritischen Lähmungen und ausgeprägter zerebraler Symptomatik zu finden.
Die letale Dosis für Erwachsene wird mit 6,0 mg bis 40,0 mg Thallium pro Kilogramm Körpergewicht angegeben. Es wird angenommen, daß etwa ein Gramm Thallium tödlich wirkt. Der Tod tritt meist in der zweiten Krankheitswoche auf, aber auch noch in der 3. bis 5. Woche kann Lebensgefahr bestehen. Todesursachen sind oft kardiales Versagen, zentrale Störungen sowie vermutlich auch Vaguslähmungen.
Die Prognose der Thalliumvergiftung hat sich seit der Einführung neuer Therapiemöglichkeiten (KAMERBEEK, 1971) entscheidend verbessert.

Bei pathologisch-anatomischen Untersuchungen fallen zahlreiche Schädigungen, insbesondere Blutungen und degenerative Veränderungen, der Haut, Schleimhaut, Lymphfollikel, Kapillaren, Herzmuskel, Leber, Lunge und des Magen-Darm-Traktes auf. Oft werden auch bronchopneumonische Herde, Pleurablutungen, Darmnekrosen, Nierendegenerationen, Nierenentzündungen und Nekrosen der Tubuli sowie Veränderungen an Speicheldrüsen, Schilddrüse und Nebennierenmark beobachtet. Die peripheren Nerven sowie der Sympathikusgrenzstrang werden infolge degenerativen Markscheidenzerfalls geschädigt. Das Gehirn und die Hirnhäute zeigen in vielen Fällen Hyperämien. Bei Tierversuchen fand man außerdem pathologische Veränderungen der Hirnrinde und der Basalganglien sowie rachitiforme Knochenveränderungen.

Das Krankheitsbild der chronischen Thalliumvergiftung ist sehr variabel und bereitet oft Schwierigkeiten, die richtige Diagnose zu stellen, da einerseits vor allem leichte Intoxikationen häufig unterschiedliche Symptomenkonstellationen aufweisen und da es sich andererseits bei gewerblichen Vergiftungen, die die meisten chronischen Thalliumintoxikationen verursachen, oft um Mischvergiftungen handelt.
Die Existenz von Thalliumdepots im menschlichen Körper wird vermutet, aus denen das langsam gespeicherte Gift unter bestimmten Umständen ausgeschwemmt wird und nun verschiedene Symptome hervorruft.

Für das Wesen der chronischen Intoxikation ist von Bedeutung, daß Thallium rasch aufgenommen, aber nur langsam eliminiert wird. Offensichtlich können fast alle Symptome der akuten Thallotoxikose auch bei der chronischen Intoxikation auftreten, allerdings in vielen Fällen schwächer ausgeprägt und mit einer wesentlich längeren Latenzzeit, die oft sogar einige Wochen dauert.
Relativ häufig wird das Auftreten einer Polyneuritis beschrieben. Sie reicht von geringen Schweregraden wie Muskelschmerzen oder -krämpfe in den Beinen sowie Schwund der Tiefenreflexe bis hin zu schweren Fällen mit Gangunfähigkeit.
Desgleichen kommen häufig Appetitlosigkeit, Obstipation, aber auch Durchfall, Abmagerung bis hin zur Kachexie, Erbrechen, Schlafstörungen, erhöhte psychische Erregbarkeit, Störungen der Schweißbildung (sowohl vermehrtes Schwitzen als auch Anhidrose), rasche Ermüdbarkeit, partieller Haarausfall, Verminderungen intellektueller Fähigkeiten sowie Sehstörungen und sogar Amaurosen vor. Ferner wird bei der chronischen Thalliumvergiftung relativ häufig das extrapyramidale System geschädigt mit dadurch bedingtem Auftreten von parkinsonistischem Tremor, choreiformen oder athetotischen Bewegungen. Neben einer erhöhten Infektanfälligkeit treten nicht selten psychische Veränderungen, wie Depressionszustände, Lachkrisen oder sogar organische Psychosyndrome mit Intelligenzdefekten und Verhaltensanomalien, auf. In schweren Fällen muß auch mit klonischen Krämpfen, Bewußtlosigkeit, pathologischen Liquorbefunden und mit Einschränkung der Nierenfunktion infolge irreversibler degenerativer Nierengewebsveränderungen gerechnet werden. In fortgeschrittenen Stadien kann es zu Augenveränderungen, beispielsweise zum Katarakt, kommen.
Der für die akute Thalliumvergiftung typische Haarverlust kann bei der chronischen Intoxikation fehlen oder nur schwach ausgeprägt sein.
Aussagen über die Prognose sind bei der chronischen Intoxikation noch schwieriger zu machen als bei der akuten. Bleibende Schäden, vor allem der Nieren und des ZNS, können auch hier vorkommen.
Über die aufgenommenen Thalliumdosen liegen bei den chronischen Thalliumvergiftungen in der Regel keine Angaben vor, so daß Aussagen über eine Dosis-Wirkungs-Beziehung nicht gemacht werden können.

Der meist uncharakteristische Beginn der akuten und vor allem der chronischen Thalliumvergiftung sowie leichte Verläufe bringen eine Reihe differentialdiagnostischer Probleme mit sich.
So können bei Unkenntnis der stattgefundenen Giftaufnahme Schlaflosigkeit, Obstipation oder abdominale Schmerzen als Einzelsymptome oft zunächst nicht richtig eingeordnet werden. Die hysteriformen Erscheinungen können leicht mit einer echten Hysterie verwechselt werden. Magen-Darm-Störungen (ohne Obstipation), Veränderungen an Haut und Schleimhaut, Herzsensationen und Lunula-Streifen an den Nägeln kommen auch bei der chronischen und subakuten Arsenvergiftung vor. Letztgenanntes Symptom finden wir ebenfalls bei einigen Pilzerkrankungen, traumatischen Nervenschädigungen und bei der Lues congenita. Tachykardie und Hypertonie mit gleichzeitiger Vermehrung der Katecholamine im Harn lassen an ein Phäochromocytom denken. Tachykardie, Hypertonie, Bauchkoliken, Obstipation, Myalgien, neurologische und psychische Veränderungen verbunden mit einer Störung des Porphyrinstoffwechsels könnten auch die Diagnosen "akute Bleivergiftung" oder "Porphyrie" zulassen. Diverse Fehldiagnosen, wie "Herzanfall", "Appendizitis", "Typhus", "senile Demenz" und "progressive Paralyse sind gestellt worden. Relativ viele Mordfälle wurden erst nach gerichtsmedizinischen Untersuchungen exhumierter Leichen aufgeklärt. WEINIG und SCHMIDT (1966) schreiben, "daß Fremdbeibringungen von Thallium meistens durch äußere Umstände, nicht aber durch die ärztliche Diagnose entdeckt werden".
Oft wurde die richtige Diagnose "Thalliumvergiftung" erst gestellt, als sich der Haarverlust zeigte. (Auch in Lengerich führte erst der Haarausfall eines Stallkaninchens auf die richtige Spur.) Zwar findet man auch bei anderen Vergiftungen sowie nach Anwendung von Zytostatika Haarausfall, aber es dürfte die Thalliumintoxikation im Stadium des Haarverlustes kaum noch verkannt werden.
Die Thalliumpolyneuritis sollte bei allen Polyneuritiden in Erwägung gezogen werden, da sie zu den sechs häufigsten Polyneuritisformen zählt (PASSARGE und WIECK, 1965).

Thallium kann bei Vergifteten im Urin, im Stuhl sowie bei der Obduktion in fast allen Körperteilen nachgewiesen werden. Im Blut lassen sich oft nur kurz nach der Resorption hohe Thalliumkonzentrationen

nachweisen. Eine zuvor in Thallium enthaltenden Urin getauchte Platinöse färbt die Bunsenbrennerflamme smaragdgrün. Genauer und teilweise schon in wesentlich geringeren Dosen läßt sich Thallium mittels Spektralanalyse, Neutronenaktivierung, Atomabsorptionsspektroskopie, Massenspektroskopie, Polarographie, Fluorometrie und Photometrie nachweisen. Für den quantitativen Thalliumnachweis aus kleinen Proben ist die Felddesorptions-Massenspektrometrie besonders geeignet.

5. Pathogenese der Thalliumvergiftung

Die Wirkungsweise des Thalliums ist weitgehend noch ungeklärt. Einige Autoren (beispielsweise PRICK, 1979) gehen davon aus, daß Thallium ähnlich wie Blei und Quecksilber wichtige Enzymsysteme hemmt. In vitro konnte eine Blockierung der Sulfhydrylgruppe (einwertige SH-Gruppe im Zystin und damit in einer Reihe von Eiweißkörpern und Enzymen sowie als Baustein zum Beispiel in Haaren) durch Thallium nachgewiesen werden. Demgegenüber sind andere Autoren der Auffassung, daß Thallium in toxikologisch relevanten Konzentrationen in vivo Enzyme nicht hemmt oder blockiert. Jedoch wird bei der akuten Thallotoxikose - ähnlich wie bei der Bleivergiftung - der Porphyrinstoffwechsel und damit die Häm-Synthese gestört. Bei mehreren Patienten wurde eine Erhöhung der Ausscheidung von Porphyrinen und Porphyrinvorstufen im Harn beobachtet. Dabei überwiegen vor allem Koproporphyrin III und Uroporphyrin (MOESCHLIN, 1972; GRABEN et al., 1978), das heißt, es wird bei der Thalliumintoxikation eine andere Konstellation der Porphyrinvorstufen gefunden als bei der Bleivergiftung. Ob die Störung der Hämbiosynthese bei der Thalliumvergiftung analog zur Bleivergiftung durch eine Enzymblockade bedingt ist (GRABEN et al., 1978), bleibt vorerst Spekulation.

Andere klinische Befunde sprechen für eine spezifische endokrine Wirksamkeit des Thalliums. Untersuchungen an Tieren zeigten, daß

Thallium das Körperwachstum negativ beeinflußt (DOUNS et al., 1960). Des weiteren wird dem Thallium eine kapillarschädigende Wirkung sowie ein direkter Einfluß auf den Zellstoffwechsel zugeschrieben (SCHEDIFKA, 1965).

HOLLUNGER (1960) fand bei seinen Versuchen an Rattenlebern, daß dreivalentes Thallium zur Entkopplung der Oxidation von der Phosphorylierung führt. Die Atmungskette ist folglich gestört, und zwar in der Weise, daß zwar die Oxidation weitergeht, jedoch ohne begleitende Bildung von ATP. Die entstehende Energie geht als Wärme verloren. STARKE et al. (1969) stellten in ihren Versuchen an Rindern fest, daß Tl^{+++} die für den Amintransport wichtigen Granula-ATP-asen der Milznerven und des Nebennierenmarkes hemmt. Bemerkenswerterweise ruft einwertiges Thallium keine vergleichbaren Effekte hervor. Da die Thalliumvergiftung in der Regel durch einwertiges Thallium hervorgerufen wird, müßte dieses, um eine ATPasehemmung bewirken zu können, im Körper zu dreiwertigem Thallium oxidiert werden.

Eine weitere Hypothese besagt, daß thalliumbedingte Veränderungen des autonomen Nervensystems die Ursachen verschiedener Symptome der Thallotoxikose seien, wobei noch nicht geklärt ist, ob in erster Linie das periphere autonome System gestört wird oder aber die zentralen Steuerzentren des autonomen Nervensystems irritiert werden. So könnten beispielsweise der Blutdruckanstieg durch eine Sympathikusreizung und die (paralytische) Obstipation durch eine Vaguslähmung bedingt sein.

Zur Entstehung von Hypertonie und Tachykardie bei der Thalliumvergiftung gibt es jedoch mehrere Hypothesen. Während die meisten Autoren von einer Störung des autonomen Nervensystems ausgehen, macht MOESCHLIN eine toxische Myokardschädigung für das Auftreten der tachykarden Rhythmusstörungen verantwortlich. LAMEIJER und VAN ZWIETEN (1976) halten auf Grund ihrer tierexperimentellen Ergebnisse eine direkte Beeinflussung des Sinusknotens für wahrscheinlich. LAMPEN (1949) stellte die Hypothese einer neuritisch bedingten "Entzüglungshypertonie" auf, das heißt, infolge einer Neuritis würden die "Blutdruckzüglernerven" (z. B. N. vagus) geschädigt. MERTENS (1952) fand neben der Tachykardie und des Hochdruckes noch andere Zeichen eines erhöhten Sympathikustonusses, und zwar an Drüsensystemen, Haut und Schleimhäuten.

WOLLHEIM und MOELLER (1960) schuldigen ebenfalls eine Polyneuritis als Ursache der Erhöhung des Sympathikustonusses an. Andere Untersucher (BOCK et al., 1968; STARKE et al., 1969) fanden bei der Thalliumintoxikation eine erhöhte Ausscheidung von Noradrenalin, Adrenalin und 3-Methoxy-4-hydroxymandelsäure (=Vanillinmandelsäure) im Urin. MERGUET et al. (1968) beobachteten an verschiedenen Patienten ungefähr zwei bis drei Wochen nach der Thalliumaufnahme eine bis zum Zehnfachen des Normwertes angestiegene Ausscheidung der blutdruckwirksamen Brenzkatechinamine. Gleichzeitig erlangten Tachykardie und Hypertonie ihr Maximum. Mit Hilfe von Phentolamin (alpha-Rezeptorenblocker) und vor allem Propanolol (beta-Rezeptorenblocker) war es möglich, sowohl die Tachykardie als auch die Hypertonie zu senken, und zwar war die Senkung stärker als bei gesunden Versuchspersonen. Auf Grund dieser Beobachtungen kamen MERGUET et al. zu der Ansicht, daß die Hypothese vom "Entzügelungshochdruck" nicht zutrifft, sondern daß Thallium direkt oder indirekt eine Stimulierung des sympathisch-adrenergen Systems bewirkt, woraus eine Freisetzung von Katecholaminen an den peripheren Endigungen des Sympathikusses resultiert.
Auch wird Thallium angeschuldigt, verschiedene Störungen im ZNS zu verursachen. PRICK (1979) führt eine Reihe von pathologischen morphologischen Befunden an, wie Alteration der kortikalen Ganglienzellen, Veränderungen der Neurone des Hirnstammes einschließlich der entsprechenden subkortikalen Strukturen, Läsionen der weißen Substanz, Gliaschädigungen, Veränderungen an den Blutgefäßen des Gehirns mit dadurch bedingten Hämorrhagien und Ödembildungen sowie Läsionen des Rückenmarkes. TACKMANN und LEHMANN (1971) fanden Nervenzellveränderungen im ZNS mit Tigrolyse, Zellschrumpfungen, aber auch Zellschwellungen, Hyperchromatose von Kern und Zytoplasma sowie Fortsatzschrumpfungen und Vakuolenbildung im Perikaryon. DESCHIMARU et al. (1977) beobachteten im Tierversuch (Ratten: täglich 2 mg Tl-acetat oral für 6 Monate) Vakuolisation in den Mitochondrien des Großhirns sowie Erweiterungen der Golgi-Zisternen in Hypothalamus und Thalamus.
Wie autoptische Studien zeigen (zitiert in PRICK, 1979) besitzt Thallium eine auffallende Affinität zum viszeralen (emotionalen) Gehirn, d. h. zum Limbischen System. Dadurch lassen sich möglicherweise die emotionalen Affekte und die ausgeprägte Schmerzempfindlichkeit erklären.

Auch am peripheren Nervensystem wurden zahlreiche pathologische Befunde erhoben. CAVANAGH et al. (1974) berichten von ausgedehnten distal gelegenen Degenerationen der Fasern verschiedener peripherer Nerven, vereinzelt vorkommenden Schwellungen und Fragmentationen der Axone und Markscheiden sowie von Chromatolysen von Kernen motorischer Nervenzellen. Auch TACKMANN und LEHMANN beobachteten axonale Degenerationen der Nervenfasern von Meerschweinchen mit Thalliumpolyneuropathie. Die Leitungsgeschwindigkeit in den schnellsten Fasern war erhöht, die absolute Refraktärzeit verkürzt und die Refraktärperiode unverändert. HILLE (1972) fand heraus, daß Thallium-Ionen einen direkten toxischen Effekt auf die Membranen der myelinisierten Nervenfasern besitzen, indem sie die Natrium-Kanäle schädigen. Tl^+ -Ionen können relativ leicht das Selektivitätsfilter der Na-Kanäle überwinden.
Die genannten Nervenschädigungen führen zu Funktionsstörungen und zum Bild der Thalliumpolyneuropathie.
Am Sklettmuskel fanden DESHIMARU et al. (1977) verschiedene Störungen nach Gabe von Thallium an männliche Ratten: Zerstörung vor Myofilamenten, Degeneration des Sarkoplasmatischen Retikulums sowie Schwellung der Mitochondrien mit Vakuolenbildung, Zerstörung der Cristae und Ruptur der Membranen. GEFEL et al. (1970) beobachteten Fibrosierung der Muskulatur bei einem Patienten mit Muskelschwund bei chronischer Thalliumintoxikation.
Es ist nicht bekannt, ob den Schädigungen der epithelialen Gewebe, Nerven, Sklett-, Herz- und Darmmuskulatur, welche häufig eine Nekrose zur Folge haben, ein gemeinsamer Wirkungsmechanismus zu Grunde liegt oder ob es sich um unterschiedlich bedingte Einzelstörungen handelt. Wohl wurde in verschiedenen Untersuchungen festgestellt, daß das Tl^+ -Ion biologisch Ähnlichkeit mit dem K^+ -Ion besitzt und dieses bei vielen biologischen Vorgängen ersetzten kann. So benutzt das Tl^+ -Ion den gleichen Mechanismus wie das K^+ -Ion, um in das Zellinnere zu gelangen, wo es sich anhäuft. LAMEIJER und VAN ZWIETEN (1976) äußern die Vermutung, daß der Tl^+ -Einstrom mit einem K^+ -Ausstrom aus dem Zellinneren verbunden ist, daß also ein Austausch stattfindet.
Thallium-I-Ionen können K^+ -Ionen als Aktivatoren ersetzen und verschiedene biochemische Reaktionen "starten". Beispiele hierfür sind die Stimulation der Pyruvat-Kinase (KAYNE, 1971), der

Phosphatasen (PRICK, 1979) und der Na^+-K^+-abhängigen ATP-ase (BRITTEN und BLANK, 1968), wobei Tl^+ im letztgenannten System eine noch stärkere Wirkung als K^+ zeigt.
Die Kumulation von Thallium im Zellinneren verursacht möglicherweise die oben genannten Zellstörungen. So kann als sicher angenommen werden, daß die Anhäufung von Thallium im Haarfollikel zur Atrophie desselben führt. Die Kumulation von Thallium in den Herzmuskelzellen führt zu einem Hyperkaliämie-ähnlichen EKG.

Einige Symptome der Thalliumvergiftung entstehen wahrscheinlich sekundär. So schädigt Thallium die Mukosa des Magens. Chronische Thalliumgaben wirken sich hier besonders schädigend aus. Es resultiert ein Histamin-refraktärer Magensaftmangel mit Verminderung von Pepsin, Salzsäure und Intrinsic Factor. Dies wiederum führt zur Maldigestion. Eine Schädigung der Dünndarmmukosa führt zur Absorptionsstörung. Maldigestion und Malabsorption rufen eine Reihe von Störungen hervor, beispielsweise Anämien und Vitaminmangelkrankheiten wie Pellagra (Hautschädigung durch Mangel an Vitamin B und C) und Muskel- und Gelenkschmerzen (Vitamin C-Mangel).

6. Therapie der Thalliumvergiftung

Bei der Therapie von Vergiftungen wird nach folgenden Grundsätzen verfahren:

1. Elimination des noch nicht resorbierten Giftanteiles aus dem Körper
2. Neutralisation des Giftes durch Gabe eines Antidotes
3. Beschleunigung der Ausscheidung des resorbierten Giftanteiles
4. symptomatische Behandlung der einzelnen Giftwirkungen und Aufrechterhaltung der Funktionen lebenswichtiger Organe.

Im günstigsten Fall setzt die Behandlung kurze Zeit nach der Giftaufnahme ein. Es wird versucht, durch Auslösen von Erbrechen den Magen zu entleeren. Als Erste Hilfe-Maßnahme bei bewußtseinsklaren Patienten ist das Trinkenlassen von warmer Kochsalzlösung

(etwa 15 g NaCl auf 100 ml Wasser) geeignet. Erbrechen kann auch durch Ipecacuanha-Sirup oral oder Apomorphin s. c. oder i. m. ausgelöst werden. Tiefblau oder rot gefärbter Mageninhalt ist durch die den Giften zugegebenen Warnfarben bedingt.
Eine andere geeignete Maßnahme ist die wiederholte Magenspülung mit jeweils ungefähr 250 ml 1 %iger Natrium- oder Kaliumjodidlösung. Dadurch wird eine eventuell im Magen verbliebene Restmenge des Thalliums in unlösliches Thalliumjodid umgewandelt. Empfohlen wird von einigen Autoren ebenfalls die Gabe von Carbo medicinalis (20 bis 30 g in einem Glas Wasser) im Anschluß an die letzte Spülung zur Adsorption des Restgiftes.

Der nächste Schritt - die Gabe eines Antidotes - erweist sich bei der Thalliumvergiftung als problematisch, da noch keine Substanz bekannt ist, welche das resorbierte und an die Organstrukturen gebundene Thallium neutralisieren kann. Es bleibt nur die Möglichkeit, zugunsten der Elimination in die Pharmakokinetik des Thalliums einzugreifen. Mittel der Wahl ist das Eisen-(III)-hexacyanoferrat(II) das sogenannte Berliner Blau (Preussisch Blau), das als "Antidot Thallii Heyl" im Handel ist. Das oral applizierte (Sofortdosis: 3,0 g; dann täglich 6 Mal 0,5 g) kolloidale $K_4Fe(CN)_6$ wird im Magen-Darm-Trakt nicht resorbiert, und es findet ein Austausch von Kalium gegen Thallium statt. Noch im Verdauungstrakt befindliches oder sekundär in den Darm ausgeschiedenes Thallium wird somit gebunden und kann nicht mehr resorbiert oder rückresorbiert werden; der enterohepatische Kreislauf ist unterbrochen oder zumindest beträchtlich eingeschränkt (RAUWS, 1974). RAUWS zeigte im Tierexperiment eine Verkürzung der Thallium-Halbwertszeit durch Berlin Blau auf die Hälfte. Kontraindikationen und Nebenwirkungen sind nicht bekannt. Es ist aber zu beachten, daß gleichzeitig kein Kalium gegeben wird. Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem analytischen Thalliumnachweis im Faeces.
Ebenfalls für die Therapie empfohlen werden stabilisierter Schwefelwasserstoff ("Antidotum metallorum Sauter"), Thioacetamid, Natriumjodid und Cysteamin (Mercaptamin), die ähnlich dem Berliner Blau wirken, aber dessen Suffizienz nicht erreichen. Die zur Therapie der Thalliumintoxikation vereinzelt empfohlenen Substanzen BAL (Dimercaptolpropanol), Ca-EDTA, Natriumthiosulfat und Cystein sind

hier von sehr zweifelhaftem therapeutischen Wert. Das teilweise eingesetzte Dithiocarb sollte nicht verwendet werden. Zwar bewirkt Dithiocarb eine beschleunigte Elimination des Thalliums und somit eine Verkürzung der Rekonvaleszenz, aber während der Therapie werden die Vergiftungssymptome - vor allem die zentralen Störungen - verstärkt. MOESCHLIN berichtet sogar von einer Zustandsverschlimmerung mit Todesfolge.
Des weiteren ist es möglich, die Thalliumausscheidung über den Urin mittels forcierter Diurese deutlich zu steigern. Dazu eignen sich stark wirksame Medikamente wie Furosemid ("Lasix") und Ethacrynsäure ("Hydromedin"), wobei letztere Substanz sich im Tierexperiment (LAMEIJER und VAN ZWIETEN, 1977) als besonders wirkungsvoll zeigte. Die Diuresetherapie sollte alle zwei bis drei Tage wiederholt werden, wobei auf Nebenwirkungen, wie beispielsweise Elektrolytverschiebungen, geachtet werden muß. Eine reichliche Flüssigkeitszufuhr (2,5 bis 3,0 Liter pro Tag) erhöht die Diurese nochmals.
Bei der Thalliumvergiftung ist ebenfalls eine extrakorporale Giftelimination mittels Hämodialyse, Hämoperfusion über Adsorbentien oder dergleichen indiziert. Da die pro Zeiteinheit eliminierte Thalliummenge der Plasmakonzentration proportional ist, wäre bei den Dialyseverfahren der Einsatz von Substanzen denkbar, die Thallium aus den Speichern mobilisieren (zum Beispiel Dithiocarb).
Sehr wichtig ist auch die konsequente Bekämpfung der Obstipation, damit das Gift möglichst schnell dekorporiert wird, allerdings bringt diese Aufgabe bei der Thallotoxikose große Probleme, da die Verstopfung in der Regel äußerst hartnäckig ist. Versuche sollten gemacht werden mit Rizinusöl (20 ml) oder 15 %iger Mannitol-Lösung und Prostigmin (i. m.) und zusätzlich mit Seifenwassereinläufen.

Desgleichen erweist sich die Therapie der Thallium-Polyneuritis als schwierig. Die sich zu unerträglichen Schmerzen steigernden sensiblen Reizerscheinungen sollten mit Neuroleptika (wie den Phenothiazinen "Megaphen" oder "Atosil") oder sogar mit Morphinpräparaten behandelt werden. Sonst gebräuchliche Analgetika, wie beispielsweise Phenacetin, sind wirkungslos. Auch Therapieversuche mit den Vitaminen B_1 und B_{12} erweisen sich als sinnlos.

Schon früh sollten zur Vermeidung von Versteifungen der Knie- und Hüftgelenke krankengymnastische Übungen begonnen werden. Hierbei ist allerdings wegen der Schmerzen eine abweisende Haltung des Patienten zu erwarten. Bei schweren Paresen der unteren Extremitäten ist neben der Bewegungstherapie eine antithrombotische Behandlung zur Prophylaxe von Bein- und Beckenvenenthrombosen und der damit verbundenen Lungenemboliegefahr dringend indiziert. In Ausnahmefällen wird eine künstliche Beatmung notwendig werden, nämlich wenn Lähmungen der Musculi intercostales auftreten.
Epileptische Anfälle werden mit 10 bis 20 mg Diazepam ("Valium") i. v. und eventuell Phenobarbital i. m. (0,2 g) behandelt. Eine EEG-Kontrolle ist sinnvoll. Bei Harnverhaltung oder erhöhtem Restharnvolumen muß der Urin mittels Katheter abgeführt werden. Der EKG-Befund sollte in kürzeren Abständen kontrolliert werden. Eine aufkommende Herzinsuffizienz wird mit herzwirksamen Glykosiden therapiert. Hypertonie und Tachykardie können relativ gut mit Hilfe von Propanolol beherrscht werden.
Auch eine sehr frühzeitig einsetzende Therapie kann in der Regel das Auftreten von Polyneuritiden und Myokardschädigungen nicht verhindern. Hingegen kann die rechtzeitige Behandlung Schäden der Haut und ihrer Anhangsgebilde zuvorkommen. Der sonst typische Haarverlust fehlt dann.

7. Thalliumvergiftung während der Schwangerschaft

Neben den Krankheitsbildern der akuten und chronischen Thalliumintoxikationen ist auch die Frage von großer Bedeutung, inwieweit der Embryo, Fetus oder gestillte Säugling durch eine Vergiftung der Mutter gefährdet ist.

a) Plazentadurchgängigkeit von Thallium
Niedermolekulare Stoffe bis zu einem Molekulargewicht von 600 können die Plazenta ohne Schwierigkeiten passieren. Also dürfte die Plazenta für das Thalliumatom (Atomgewicht 204) theoretisch betrachtet keine Barriere darstellen.

So wird auch in der wissenschaftlichen Literatur beschrieben, daß Thallium die Plazentaschranke überwinden kann, allerdings herrscht über das Ausmaß des diaplazentaren Überganges und dessen Abhängigkeit von bestimmten Faktoren, wie Schwangerschaftsalter, Thalliumdosis, Applikationszeitraum (akut oder chronisch) sowie individuellen Unterschieden, weitgehend Unwissenheit. Bei Tieren mag es arten- oder sogar stammesspezifische Verschiedenheiten geben.

GIBSON et al. (1967) verursachten an trächtigen Mäusen und Ratten Thalliumvergiftungen. Bei der Untersuchung der Gewebe auf Thallium fanden sie folgende Konzentrationsverhältnisse:

Bei der Maus: fetales : mütterliches Gewebe = 0,46 : 1

Bei der Ratte: fetales : mütterliches Gewebe = 0,84 : 1

GIBSON und BECKER (1970) stellten im Experiment an Ratten fest, daß ein Drittel der gesamten Blutthalliumkonzentration auf das Blutplasma verteilt ist und somit für den diaplazentaren Transport zur Verfügung steht. Die untersuchten Feten enthielten in ihren Geweben durchschnittlich ein Fünfzehntel der Thalliumkonzentrationen, die ihre mit Thallium behandelten Muttertiere im Blut aufwiesen.

Auch TESTONI fand in den Feten von Meerschweinchen und Kaninchen, denen in bis zu 61 Tagen Dosen von insgesamt zwischen 16 und 54 mg Thalliumacetat pro kg Körpergewicht oral verabreicht wurden, Thallium. Auch konnte das Metall in den Plazenten der Meerschweinchen nachgewiesen werden, nicht aber in denen der Kaninchen, was mit der damaligen (1936) Nachweisgrenze für Thallium zu tun haben mag.

Neuere Untersuchungen an einer vergifteten Hauskatze und deren abortierten Feten (FITZEK und HENNING, 1976) brachten das unerwartete Ergebnis, daß die Konzentrationen in den mütterlichen und fetalen Organen gleich waren. Die Herz-Lungen-Gewebe des Feten enthielten sogar noch eine höhere Thalliumkonzentration als die des Muttertieres. Der Thalliumgehalt der Plazenta hingegen war gering.

Die Bedeutung dieser Ergebnisse wird noch dadurch erhöht, daß die gefundenen Thalliumwerte der Organe des Muttertieres mit denen übereinstimmen, die WEINIG und SCHMIDT (1966) an einer weiblichen Leiche fanden.

ACHENBACH et al. (1979) vertreten ebenfalls die Hypothese der guten Plazentapassage von Thallium.

Auch an menschlichen Neugeborenen von Müttern mit Thallotoxikose konnten erhöhte Thalliumausscheidungen sowie einzelne Giftwirkungen, beispielsweise Haarausfall, beobachtet werden. Es gibt aber keine näheren Untersuchungen über das Ausmaß der Plazentapassage von Thallium beim Menschen. Übertrüge man die Ergebnisse von FITZEK und HENNING auf den Menschen, so hieße dies, daß ein Konzentrationsaustausch zwischen Mutter und Kind stattfände. Dementsprechend wäre eine ausgeprägte Schädigung der Leibesfrucht zu erwarten.

b) Embryopathie und Fetopathie

Beim Hühnchenkeim sind wiederholt teratogene Effekte durch Thallium beschrieben worden (KARNOFSKY et al., 1950; BARCLAY et al.,1953; LANDAUER, 1960; ČERVEŇANSKY, 1964; FORD et al., 1968; HALL, 1976; HALL, 1972; ROTH, 1975). Thallium verursacht Achondroplasien, und je jünger der Hühnchenkeim und je höher die Dosis ist, desto schwerer sind die Mißbildungen. Gestörtes Knorpelwachstum führt zur Mikro- oder Phokomelie, zur Deformierung von Rippen, Extremitätknochen und Kopf sowie zur Verminderung des Körperlängenwachstums. Außerdem wurden Mikrozephalie, Mikrophthalmus, Schnabeldefekte und ein erniedrigtes Körpergewicht beobachtet. Höhere Thalliumdosen verursachen den Tod des Hühnchenkeimes.

Bei der histologischen und histochemischen Untersuchung zeigen die verkürzten Knochen nekrotische Knorpelareale mit einer Anhäufung von Kollagen, Calcium und Lipiden und einem Mangel an sauren Mukopolysacchariden (HALL, 1972). HALL (1976) weist darauf hin, daß der Hühnchenkeim nur während einer bestimmten Periode für die teratogenen Effekte des Thalliums empfänglich ist. Behandelte man die Eier während der ersten vier Tage der Bebrütung mit 0,6 mg Thalliumsulfat, so starben sämtliche Keime. Die gleiche Dosis zeigte ab dem 10. Tag weder eine letale noch eine teratogene Wirkung. Die für die Teratogenese sensible Phase befindet sich beim Hühnchenkeim folglich nur zwischen dem 5. und dem 9. Tag, der Zeit der Organogenese der betreffenden Strukturen.

LANDAUER (1960) gelang es, mit Hilfe von Glukose, Sorbit, Sorbose oder Imidazol die Toxizität und Teratogenität des Thalliums beim Hühnchenkeim zu mindern.

Auch an Nagetieren wurde die teratogene Wirkung von Thallium

untersucht. Dabei konnten GIBSON et al. (1967) keine mit den Ergebnissen am Hühnchenkeim vergleichbaren Beobachtungen machen. Die Embryonen und Feten von mit Thalliumsulfat behandelten trächtigen Mäusen, Ratten und Kaninchen zeigten nur geringe toxische und teratogene Effekte.

In einer weiteren Studie führten GIBSON und BECKER (1970) trächtigen Ratten zu verschiedenen Zeitpunkten der Gestation 2,5 oder 10,0 mg Thalliumsulfat pro kg Körpergewicht (KG) zu. Einige der Tiere wurden zusätzlich mit einer Kaliummangelkost - die allein schon zu einer erhöhten fetalen Resorptionsrate, vermindertem Fetalgewicht, Nichtossifikation von Wirbelkörpern sowie Ausbildung von Brachygnathien führt - ernährt. Das Thalliumsulfat führte bei den Muttertieren zu typisch toxischen Effekten, wie Haarausfall, vermindertem Haarglanz, erhöhte Reizbarkeit, Lethargie und Durchfall. Die fetale Resorptionsrate wurde durch Thallium nicht erhöht, wohl aber verursachte die mütterliche Thalliumintoxikation - vor allem wenn sie in der zweiten Hälfte der Tragzeit erfolgte, bei den Feten Hydronephrosen (16 von 34 Feten) und Fehlen oder Nichtossifikation von Wirbelkörpern (21 von 35 Feten). Das fetale Körpergewicht war reduziert. Die teratogenen Effekte von Thallium und Kaliummangel verstärkten sich nicht gegenseitig, mit einer Ausnahme: Es fand sich eine erhöhte Rate von Mißbildungen der Phalangen infolge fehlender Ossifikation (14 von 17 Feten, deren Muttertiere in der frühen Gestationsphase mit Kaliummangeldiät und gleichzeitiger Thalliumgabe behandelt wurden). GIBSON und BECKER führen das Ausbleiben umfangreicherer teratogener Effekte - wie sie beim Hühnchenkeim sichtbar waren - auf die Existenz eines noch unbekannten Filtrationsmechanismusses der Plazenta für Thallium zurück.

NOCAMI und TERASHIMA (1973) wiesen nach, daß Thallium auch bei Ratten zu Achondroplasien führen kann. Sie behandelten neugeborene Ratten mit 20 oder 40 mg Thalliumsulfat / kg KG. Folge war eine teilweise erhebliche (bis 50 %) Verminderung der Mukopolysaccharide in den Knorpeln. Die epiphysären Säulenknorpel der langen Knochen wurden hypoplastisch und die Calcifikationszonen geschädigt.

Achondroplasien konnten auch ACHENBACH et al. (1979) an 14 % der Mäuseembryonen erzeugen, deren Muttertiere (SWS-Stamm) am neunten Gestationstag 1 mg Thalliumsulfat / kg KG via Schlundsonde verabreicht bekamen. Die TD_{50} (Teratogene Dosis 50 %) beziffern sie

auf 8 mg pro kg KG, was erheblich unter der entsprechenden LD_{50} (Letale Dosis 50 %) liegt, und zwar um den Divisor 30. Allerdings berichtet ZISKOVEN (1979), einer der Mitarbeiter an der ACHENBACHer Studie, daß gleiche Versuche an anderen Linien des SWS-Mäusestammes keine vergleichbaren Ergebnisse brachten. Hier war die Mißbildungsrate 0 %. Ferner wird bei den Erläuterungen von ZISKOVEN deutlich, daß nur eine geringe Anzahl von Tieren eingesetzt wurde, nämlich drei bis sechs Muttertiere pro Versuch.

Eine wesentlich größere Anzahl von Tieren setzte ROLL (1980) ein, um den Einfluß von Thallium auf die Embryonalentwicklung zu prüfen. Er verabreichte trächtigen NMRI-Mäusen zwischen dem 6. und dem 15. Gestationstag oral 3 beziehungsweise 6 mg Thalliumchlorid oder Thalliumacetat pro kg KG. Die Tiere zeigten keine Vergiftungssymptome. 6 mg Thalliumchlorid beziehungsweise Thalliumacetat pro kg KG erhöhten die postimplantive Verlustrate auf 8,9 beziehungsweise 5,9 % (Kontrolltiere: 5,0 %). Beachtenswert ist vor allem die Verdoppelung der frühen Fetalresorptionen durch 6 mg TlCl pro kg KG. Die Fetalgewichte waren bei den 6 mg-Dosen um 4,8 beziehungsweise 12,7 % gegenüber denen der Kontrolltiere vermindert. Die 3 mg-Dosen veränderten den postimplantiven Verlust und die Fetalgewichte nicht. Bei der Untersuchung der Feten auf Mißbildungen zeigte sich, daß 3 beziehungsweise 6 mg Thalliumacetat pro kg KG minimal die Häufigkeit von Gaumenspalten von 0,2 % (1/421 = Kontrolle) auf 1,4 % (4/281) beziehungsweise 1,2 % (5/414) erhöht. Andere Mißbildungen, wie gewellte Rippen und geteilte Nieren, kamen äußerst selten und anscheinend zufällig verteilt vor.

Bei analogen Untersuchungen an Wistar Ratten beobachtete ROLL (1980) keine Beeinflussung der postimplantiven Verlustrate oder der fetalen Körpergewichte. Er konnte bei diesen Versuchen nur 3 mg Thalliumchlorid beziehungsweise Thalliumacetat einsetzen, da höhere Dosen bei den Muttertieren letal wirkten. Bei der Suche nach Mißbildunge stellte er fest, daß die Ausbildung von hantelförmigen Brustwirbelkerndeformierungen von 3,0 % (Kontrolle) auf 8,6 beziehungsweise 13,1 % angestiegen war. Außerdem fanden sich gewellte Rippen bei den Versuchstieren häufiger (11,5 %) als bei den Kontrolltieren (3,6 %).

In Aufzuchtversuchen prüfte ROLL in einer dritten Versuchsreihe die Entwicklung von neugeborenen Mäusen und Ratten, deren Muttertiere während der Tragzeit mit 3 oder 6 mg Thalliumchlorid pro kg KG (Mäuse)

beziehungsweise mit 3 mg Thalliumchlorid oder Thalliumacetat pro kg KG (Ratten) behandelt wurden.
Das durchschnittliche Geburtsgewicht der Mäuse war gegenüber dem der Kontrolltiere, deren Muttertiere nicht behandelt worden waren, erniedrigt (um 9,9 % bei der 6 mg-Dosis). Die postnatale Mortalität und die Gewichtsentwicklung der jungen Mäuse wurden durch die 3 mg-Dosis im Gegensatz zur 6 mg-Dosis nicht beeinflußt. Bei letztgenannter Gruppe blieb das Körpergewicht der Jungtiere während der dreiwöchigen Laktationszeit hinter dem der Kontrollgruppe zurück, und die postnatale Mortalität stieg von 3,5 % (Kontrollgruppe) auf 7,7 %.
Bei den Rattenaufzuchtversuchen wurde neben einer ebenfalls erhöhten Mortalität während der Laktationszeit ein geringer negativer Einfluß auf das Gedeihen der Jungtiere sichtbar. So stieg das Körpergewicht der Kontrolltiere innerhalb der drei ersten Lebenswochen um 757 %, das der Ratten von behandelten Muttertieren hingegen nur um 721 % beziehungsweise um 673 %.
Zusätzliche Mißbildungen konnten während der Aufzuchtversuche nicht entdeckt werden.
Auf Grund seiner Versuche hält ROLL eine teratogene Potenz von Thallium für sehr fraglich. Die vermehrten postimplantativen Verluste sowie die erniedrigten Fetengewichte und die größere Zahl von Gaumenspalten bei der Maus sieht er im Rahmen der biologischen Streuungsbreite.

Es gibt auch einige Beobachtungen über die Wirkung von Thallium auf den menschlichen Fetus, wobei es sich in allen Berichten um akute mütterliche Thalliumvergiftungen handelt, die meist in der Absicht herbeigeführt wurden, einen Abort oder Suizid zu induzieren. Die Neugeborenen wurden gründlich untersucht, wobei vor allem nach typischen Erscheinungen der Thallotoxikose gesucht wurde. In vorliegender Arbeit sind dreizehn während der Schwangerschaft stattgefundene Thalliumvergiftungen zusammengetragen worden. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 2 und 3 auf den folgenden Seiten aufgeführt.
Auf Grund der Überlegungen zur Plazentapassage (siehe Seite 35), verschiedener Tierversuche sowie der publizierten Fälle von Thalliumvergiftungen während der Schwangerschaft kann davon ausgegangen werden, daß Thallium diaplazentar auf den Fetus übergeht und bei diesem

(Fortsetzung Seite 44)

Tabelle 2 a : Thalliumvergiftungen in der Schwangerschaft

Fall Nr.	Autor	Intoxik.-zeitpunkt	Giftdosis	Zustand der Mutter nach der Intoxikation
I	STUTZER, 1947	29. W.	1000 mg Tl-sulfat	schwere Thallotoxikose mit Krämpfen
II	STUTZER, 1947	20. W.	735 mg Tl-sulfat	schwere Thallotoxikose
III	HORSTMANN, 1948	39. W.	1200 mg Tl-sulfat + Schlafmittel	schwere Thallotoxikose
IV	ENGLISH, 1954	um 20. W.	?	Thallotoxikose mit Lähmungen
V	v. MARTIUS 1953; zit. n. SIKKEL	28. W.	?	?
VI	SIKKEL et. al., 1959	33. W.	1350 mg Tl-sulfat	typische Thallotoxikose, schlechter Allgemeinzustand
VII	van MAARSEVEEN, '62	25. W.	?	typische Thallotoxikose (bis 1000 µg Tl / l Urin)
VIII	ERBSLÖH, 1960	32. W.	ca. 500mg Thallium	Thallotoxikose mit Alopezie und Polyneuritis
IX	PETERSOHN, 1960	Mens VII	ca. 350mg Thallium	nur Alopezie beobachtet
X	PETERSOHN, 1960	Mens VII	mindest. 150 mg Tl	typische Thallotoxikose
XI	JOHNSON, 1960	27./28. W.	?	typische Thallotoxikose, ausgeprägte Tachykardie
XII	MOESCHLIN, 1972	32. W.	750 mg Tl-sulfat	?
XIII	PASSARGE u. WIECK, 1965	Mens IV/V	? +(1)	Thallotoxikose mit Alopezie

Tabelle 2 b (Fortsetzung von Tab. 2 a)

Fall Nr.	Verlauf der weiteren Schwangerschaft	Geb.-termin	Geb.-gew.(g)	Zustand des Neugeborenen	Haarverlust d. NG
I	nach 3. W. vorüberg. Wehen, sonst o. B.	37. W.	2270+(2)	unreif, mäßige Entwicklung	+
II	normal	40. W.	3440	Hyperästhesie, Hypothyreose	+
III	termingerechte Wehen	40. W.	2750+(2)	sehr schlecht, Hyperemesis, Melaena, Tod am 5. Tag +(3)	-
IV	11 W. kein Empfinden von Kindsbewegungen	40. W.	2350+(2)	gut	-
V	?	40. W.	3250	gut	+
VI	ab 35. W. kein Empf. von Kindesbewegungen	40. W.	3440	gut	-
VII	normal	42. W.	3460	gut	-
VIII	normal	40. W.	2600+(2)	gut, mäßige Entwicklung	-
IX	normal, eklampt. Anfall unter d. Geburt	37. W.	3500	gut	-
X	?	36. W.	2310+(2)	gut	+
XI	kurzzeitig kein Empf. von Kindsbewegungen	38. W.	2800	gut, mäßige Entwicklung	+
XII	?	?	?	? (10 W. nach der Geb. Lunula-Bänder)	+
XIII	?	?	?	gesund	-

Tabelle 3: perinatale Thalliumbestimmungen
bei den Vergiftungsfällen aus Tab. 2

Fall Nr.	Serum, Mutter	Serum, Nabel-strang	Urin, Mutter	Urin, Kind	Faeces, Kind	Plazen-ta	Frucht-wasser	Kolos-trum	Mutter-milch
I[+(4)]			+	+	+	+	+		+
V[+(4)]			+	+	+	+	+		+
VI	11 µg / 100 ml	10 µg / 100 ml	840 µg / l	320 µg / l	1 µg / g	2 µg / g	0	42 µg / 100ml	22 µg / 100 ml
VII	25 ug / 100 ml	30 ug / 100 ml	60 ug / l	10 ug[+(5)] / l	0,1 ug[+(5)] / g	5 ug[+(5)] / 100 g[+(6)]			1 - 2 ug[+(5)] / 100 ml
VIII		0	0			0		0	
XI		0	Spuren	0		0			
XII			+			+	+		+

Anmerkungen zu der Tabelle 2:

+(1) Intoxikation durch den Genuß des Fleisches einer mit Thallium vergifteten Ziege

+(2) dem Schwangerschaftsalter nicht entsprechender Befund: Untergewicht (Small-for-date-baby)

+(3) Bei der Obduktion des Kindes fand sich Thallium in Herz, Leber, Darm, Haut und Lungen.

Anmerkungen zu der Tabelle 3:

+(4) nach VON MARTIUS, 1953

+(5) Materialgewinnung 10 Tage nach der Geburt

+(6) bezogen auf getrocknetes Plazentagewebe

(Fortsetzung von S. 41:)
zur Intoxikation führt. Die Schwangerschaft wird nicht nachhaltig gestört und kann ausgetragen werden. Einige Schwangere spürten vorübergehend keine Kindsbewegungen. Es ist nicht geklärt worden, ob die Feten infolge der Thalliumintoxikation sich eine zeitlang nicht bewegten, oder ob die Mütter wegen Störung des sensiblen Nervensystems vorkommende Kindsbewegungen nicht spürten. Für eine kurze Zeit waren die kindlichen Herztöne des Kindes XI der Tabelle 2 nicht auskultierbar.

Bei mehreren Schwangeren zeigte sich nach der Thalliumvergiftung eine Tendenz zur Frühgeburtlichkeit (4/11 = 36 %). Die durchschnittliche Frühgeburtenhäufigkeit beträgt in Westdeutschland nach SCHMIDT-MATTHIESEN und STOLL (1979) 5 bis 6 %.

Von den am Termin geborenen sieben Kindern waren drei dystroph, ihr Geburtsgewicht lag unter der Normgrenze von 2800 g. Das durchschnittliche Geburtsgewicht aller termingerecht geborenen Kinder betrug 3040 g und lag damit ebenfalls unter dem Durchschnitt, der

bei 3400 g liegt (VON HARNACK, 1977). Von den Frühgeborenen hatten zwei ein erheblich unter dem dem Schwangerschaftsalter entsprechenden Durchschnittswert liegendes Gewicht. Insgesamt waren etwa die Hälfte aller Neugeborenen Small-for-date-Kinder.
Während der ersten Lebenswochen zeigten die Kinder, deren Mütter während der Gravidität eine Thallotoxikose mitgemacht hatten, ein meist zögernde Entwicklung mit verlangsamter Gewichtszunahme. Jedoch war der Zustand der Neugeborenen in der Regel gut. STUTZER sah bei zwei Fällen (I und II der Tabelle 2) Hypothyreosen bei den Müttern und ihren Kindern. Als Ursache vermutet er eine Vitamin B_1-Resoptions- und Verwertungsstörung, wodurch der in der Schwangerschaft ohnehin erhöhte B_1-Bedarf nicht gedeckt werden kann und nachfolgend die Schilddrüse atrophiert. Eine Unterfunktion der Schilddrüse führt wiederum zu Wachstumsstörungen der Feten und Neugeborenen. Selten soll bei den Kindern infolge mütterlicher Thalliumintoxikation ein Hautausschlag auftreten (STEVENS und BARBIER, 1976).
Ansonsten waren alle Kinder (Ausnahme Kind III) weitgehend gesund und zeigten keinen Hinweis auf das Vorliegen von Mißbildungen. Die von MOESCHLIN (1972) vermuteten bleibenden zentralnervösen Störungen beim Kind sowie die von ENGLISH (1959) erwarteten kindlichen Paresen durch eine materne Thalliumvergiftung in der Spätschwangerschaft traten nicht auf.
Die in utero stattgefundene Thalliumintoxikation der Feten war nicht zuletzt am Haarausfall sichtbar, den einige Neugeborene aufwiesen (6/13). Zehn Wochen nach der Geburt zeigten sich bei einem Kind sogar Lunula-Streifen an den Nägeln.
In den beobachteten Fällen waren die Intoxikationserscheinungen bei den Müttern wesentlich stärker ausgeprägt als bei den Kindern. Dies ließe vermuten, daß es in der Plazenta einen Mechanismus gibt, der dafür sorgt, daß es nicht zu einem vollständigen Thallium-Konzentrationsausgleich zwischen Mutter und Kind kommt (ENGLISH, 1954). Dieser Auffassung einiger Autoren steht die Tatsache gegenüber, daß bei analytischen Untersuchungen der kindlichen Ausscheidungen (siehe Tabelle 3) nicht unerhebliche Thalliummengen gefunden wurden (SIKKEL, 1959).
VAN MAARSEVEEN (1962) vermutet, daß der Fet eine höhere Resistenz gegenüber dem diaplazentar übertragenen Thallium besitzt als die Mutter. So zeigte auch der Säugling einer während der Gravidität

mit Thallium intoxikierten Mutter 22 Wochen post partum keinerlei klinischen Symptome, obwohl er noch immer Thallium ausschied. Auch über Spätmanifestationen von Mißbildungen sind in der Literatur keine Berichte zu finden.

HALL (1976) zeigte am Hühnchenkeim, daß dieser nur während einer bestimmten Periode für die teratogenen Eigenschaften des Thalliums empfänglich ist. Auch beim Menschen kennen wir sogenannte "sensible Phasen", in denen die Leibesfrucht durch verschiedene Stoffe umfangreich gestört werden kann. Dies sind vor allem die Zeiten der Organogenese. Abhängig vom Zeitpunkt wird das gerade in der Entwicklung befindliche Organ mißgebildet. Ein und derselbe Stoff kann so zu unterschiedlichen teratogenen Erscheinungsbildern führen. Die Organogenese findet beim Menschen im ersten Schwangerschaftsdrittel statt. Hier wäre also die empfindlichste Zeit der Frucht für Thallium zu erwarten. Bei sämtlichen oben beschriebenen Vergiftungen fand die Thalliumintoxikation im zweiten oder dritten Schwangerschaftsdrittel statt. MOESCHLIN (1972) rechnet mit durch Thallium induzierten Mißbildungen auch nur in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten.
Entsprechende Vergiftungsfälle werden in der Literatur nur selten beschrieben. STEVENS und BARBIER (1976) haben sechs Fälle zusammengetragen. Weder bei den fünf Neugeborenen noch bei dem artifiziell abortierten Feten fanden sich Fehlbildungen. Obwohl sich auf Grund dieser Informationen Embryopathien und Fetopathien durch Thallium nicht mit letzter Sicherheit ausschließen lassen, so scheinen mir im Gegensatz zu einigen wenigen Autoren (wie DUNCAN und CROSBY, zitiert nach PETERSOHN, 1960) durch eine Thalliumvergiftung der Schwangeren nicht die Voraussetzungen zu einem Schwangerschaftsabbruch, wie sie vom § 218 a, Absatz 2, (StGB) gefordert werden, gegeben zu sein, vor allem nicht, wenn die Intoxikation nach der 14. Schwangerschaftswoche stattgefunden hat.

Daß Thallium selbst eine abortive Wirkung besitzt, wird vermutet (STUTZER, 1947). Allerdings ist es als Abortivum ungeeignet, da seine schädigende Wirkung auf den mütterlichen Organismus eher einsetzt und weitaus schwerwiegender ist als die Wirkung auf die Frucht und den Fruchthalteapparat.

c) Milchgängigkeit

Das Vorkommen von Thallium in der Muttermilch ist schon seit langem bekannt. 1927 stellte EHRHARDT fest, daß die Milch von thalliumintoxikierten Ratten das Wachstum und die Entwicklung der Jungtiere negativ beeinflußt und zu Haarverlust führt. Auch MROZIKIEWICZ und WIDY (1960) konnten das Vorkommen von Thallium in der Rattenmilch beweisen, indem sie den Muttertieren post partum 35 mg Thalliumsulfat pro kg KG gaben und später das Gift in Milch fanden. OHNESORGE (1978/79) berichtete, daß Thallium beim Menschen leicht milchgängig ist und den gestillten Säugling schädigt. STUTZER (1947) konnte noch wochenlang nach einer Vergiftung Thallium in der Muttermilch nachweisen.
Nach einer Thalliumvergiftung sollte für mehrere Monate ein absolutes Stillverbot ausgesprochen werden.

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Material und Methoden

a) Die Testsubstanz

In der vorliegenden Arbeit zur Prüfung von Thallium auf Mutagenität wurde als Testsubstanz Thallium(I)chlorid (TlCl) eingesetzt. Das "Thallium chloratum oxydulatum" (Charge Nr. 74 831) stammte von der Firma E. Merck, Darmstadt (Artikelnummer 8133).
Thalliumchlorid ist in Wasser löslich, sein Löslichkeitskoeffizient beträgt 3,4 g/l bei 20° C (SMITH und CARSON, 1977).

b) Die Versuchstiere

Da sich Mutagenitätsversuche am Menschen selbstverständlich verbieten, mußte nach einer Spezies gesucht werden, die mit dem Menschen vergleichbar ist und außerdem unter Laborbedingungen sowie einem möglichst geringen finanziellen und räumlichen Aufwand zu halten ist. Das heißt, das Versuchstier sollte ein möglichst kleiner Säuger mit einem dem Menschen ähnlichen Chromosomensatz und analogem Stoffwechsel sein. Letzteres muß gefordert werden, da einige Stoffe erst durch ihre Metabolisierung mutagen werden.
Der Chinesische Hamster (Cricetulus griseus) erfüllt nach BASLER und HERBOLD (1976) die genannten Bedingungen und wurde für die Versuche ausgewählt.
Sämtliche Tiere wurden unter konstanten Bedingungen im Institut für Humangenetik und Anthropologie an der Universität Düsseldorf gehalten. Die Hamster waren in geschlechtlich getrennten Gruppen von vier bis sechs Tieren in Kunststoffkäfigen untergebracht; die Böden der Käfige waren reichlich mit grobem Holzmehl bedeckt. Die Raumtemperatur betrug 22 bis 24° C bei einer konstanten Luftfeuchtigkeit von 60 %. Sämtliche Tiere bekamen das gleiche Futter und Wasser. Der Tag-Nacht-Rhythmus wurde durch eine automatische Lichtschaltanlage konstant gehalten.
Die acht bis zwölf Wochen alten Hamster hatten ein Körpergewicht zwischen 23 und 33 Gramm.
Insgesamt wurden 110 Tiere benötigt.

c) Aufbau des Versuchsprogrammes

Vier Versuchsserien wurden durchgeführt:

1.) Kontrollserie (Negativkontrolle)

2.) Versuchsserie, Dosis I

3.) Versuchsserie, Dosis II

4.) Versuchsserie, Kontrollsubstanz (Positivkontrolle).

Es wurden 16 Hamster in den Serien 1 bis 3 und acht Tiere in der Serie 4 ausgewertet. Bei jeweils der Hälfte der Tiere wurde eine Analyse der strukturellen Chromosomenaberrationen vorgenommen. An den anderen Tieren wurde der SCE-Test in vivo durchgeführt.

d) Der Applikationsmodus

VENUGOPAL und LUCKEY (1978) wiesen nach, daß bei Säugetieren sowohl nach oraler wie auch nach intraperitonealer, subkutaner oder intramuskulärer Applikation löslicher Thalliumsalze eine rasche und vollständige Resorption stattfindet. Die quantitative Verteilung des Thalliums im Organismus ist unabhängig von der Applikationsart (LIE et al., 1960). Wegen der leichteren und schonenderen Handhabung wurde die Applikation mittels Schlundsonde oral durchgeführt. Es wurde eine starre, leicht gebogene Metallsonde, die auf eine Einmalspritze gesteckt werden konnte, benutzt.

Das pulverisierte Thalliumchlorid wurde in Wasser gelöst. Es handelte sich dabei um das gleiche Wasser, das alle Tiere als Trinkwasser bekamen.

Bei der Wahl der Versuchsdosen mußte berücksichtigt werden, daß Thallium wegen seiner Toxizität nicht in beliebig hohen Dosen angewendet werden kann. Andererseits sollten möglichst hohe Dosen verwendet werden, um bei einer mutagenen Potenz einen deutlichen Effekt zu erzielen. GIBSON und BECKER (1970) führten Ratten bei teratologischen Untersuchungen 2,5 und 10,0 mg Thalliumsulfat pro Kilogramm Körpergewicht zu. ROLL (1980) behandelte Mäuse mit 3 und 6 mg Thalliumchlorid pro Kilogramm Körpergewicht. In vorliegender Arbeit wurden als Versuchsdosen 5 mg Thallium (Dosis I) und 10 mg Thallium (Dosis II) gewählt, wobei die 10 mg-Dosis in Vorversuchen bereits deutlich toxische Effekte zeigte. Da sich die Dosisangaben auf das Thallium beziehen, Thalliumchlorid aber appliziert wurde, mußten die Thalliumdosen in die entsprechenden Thalliumchloridmengen

umgerechnet werden. Bei den Atommassenzahlen 204,370 für Thallium und 35,453 für Chlor (SIEBER, 1972) enthalten 1,173 g Thalliumchlorid genau 1,0 g Thallium.
Die Chinesischen Hamster wurden gewogen und die zu applizierende Thalliumchloridmenge berechnet. Wegen des hohen spezifischen Gewichtes von Thalliumchlorid ist es schwierig, sehr kleine Mengen abzuwiegen. Aus diesem Grund wurde das Hundertfache der Thalliumchloridmenge, die dem jeweiligen Hamstergewicht entsprach, in 50 ml Wasser gelöst. Das waren im Höchstfall (Dosis II für einen 33 g schweren Hamster) 38,71 mg TlCl auf 50 ml Wasser, entsprechend 774,2 mg TlCl auf 1 Liter Wasser, das heißt, die zu lösende Menge lag noch weit unter der maximal löslichen Menge. Von der so hergestellten Thalliumchloridlösung wurden den Tieren - nachdem die Lösung unmittelbar vorher noch einmal gut mit Hilfe eines Magnetrührers durchmischt worden war - genau 0,5 ml appliziert. 24 Stunden später erfolgte eine zweite Applikation der gleichen Menge.
Der Rest der Thalliumchloridlösung, die für jeweils eine Gewichtsgruppe (Gewichtsdifferenz maximal $\pm$ 1 Gramm) hergestellt wurde, wurde ein Tag nach der Herstellung verworfen. Zwischenzeitlich wurde die Lösung im Kühlschrank aufbewahrt, und vor der zweiten Applikation wurde sie auf etwa 25 bis 35° C erwärmt.
Die Tötung der Tiere und Aufarbeitung des Materials wurde 24 Stunden nach der zweiten Applikation vorgenommen.

e) Versuchsaufbau und Präparation sowie Darstellung des Zellzyklus

Zwei Stunden vor ihrer Tötung wurden die Tiere mit dem Colchicinderivat Colcemid (N-Desacetyl-N-Methyl-Colchicin) behandelt. Colchicin - bekannt aus dem Samen der Herbstzeitlose (Colchicum autumnale) - besitzt ebenso wie Colcemid einen mitosehemmenden Effekt auf den Zellzyklus. Es blockiert die Zellteilung in der Metaphase. Zur Verdeutlichung ist auf der Seite 51 der Zellzyklus kurz dargestellt (Abbildung 1).
Während der Interphase, also der Zeit zwischen zwei Zellteilungen, durchläuft die Zelle verschiedene Phasen:
In der G_1-Phase, der Wachstumsphase, liegen die Chromosomen einsträngig vor. Es ist die Zeit der größten biosynthetischen Aktivität (Protein-, RNA-Synthese).

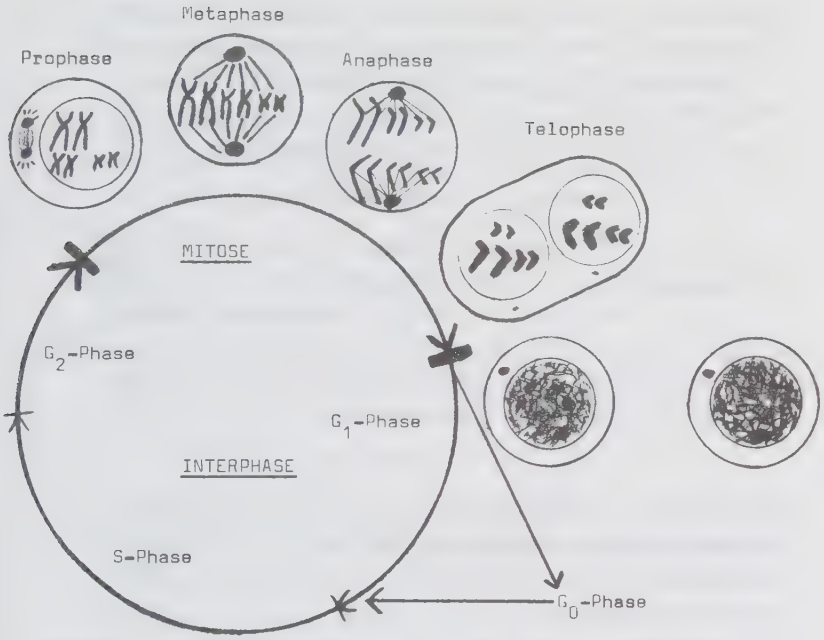


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Zellzyklus

In der folgenden S-Phase findet die Reduplikation der DNA statt, die Chromatiden verdoppeln sich, so daß die Chromosomen beim Übergang in die G_2-Phase doppelsträngig vorliegen. Die G_2-Phase ist eine kurze Zeitspanne, in der die letzten Voraussetzungen für die Mitose geschaffen werden. Nach erfolgter Zellteilung kann jede der Tochterzellen in die Interphase treten oder aber für einige Zeit in einem Ruhezustand (G_0-Phase) bleiben, ohne die Teilungsfähigkeit zu verlieren.
Für mikroskopische Betrachtungen eignet sich besonders die Metaphase, der Zeitraum also, in dem die Chromosomen in spiralisierter Form in der Äquatorialebene liegen und beide Chromatiden gut sichtbar sind.

Die Tiere bekamen zur besseren Metaphasendarstellung der Chromosomen 10 mg Colcemid pro kg KG intraperitoneal gespritzt. Hierzu wurde eine Colcemid-Lösung wie folgt hergestellt: 10 mg pulverisiertes Colcemid (der Firma Ciba Geigy in Wehr) wurden in 10 ml physiologischer Kochsalzlösung gelöst. Von dieser Lösung wurden den Hamstern mit Hilfe einer Tuberkulinspritze 0,1 ml pro 10 g KG appliziert.
Folgender zeitlicher Versuchsablauf wurde festgelegt:

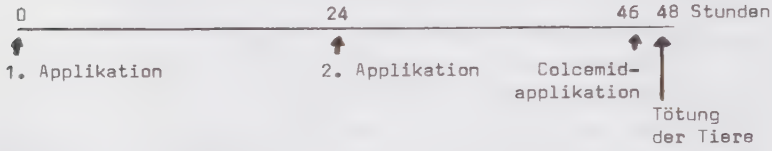


Abbildung 2: Der zeitliche Versuchsablauf

Unmittelbar nach Tötung der Tiere in Äthyläther wurden beide Oberschenkelknochen freipräpariert und herausgelöst. Es folgte die Präparation des Knochenmarkes nach MILTENBURGER, eine sogenannte Direktpräparation.
Das Knochenmark des Femur gehört zum blutbildenden (roten) Knochenmark und besitzt eine hohe Zellproliferationsrate. Aus diesem Grund ist es gut geeignet für Mitoseuntersuchungen und Chromosomenanalysen. Prinzipiell kann man Chromosomen aus allen proliferierenden Geweben gewinnen.
Die Knochenmark-Methode nach MILTENBURGER (= Modifikation der Methode von SCHMID und STAIGER, 1969) wird folgendermaßen durchgeführt:

1. Die proximalen und distalen Enden der beiden frisch entnommenen Knochen werden möglichst kurz abgeschnitten.

2. Aus der eröffneten Markhöhle wird mit etwa 2 ml 30 bis 37° C warmer Hankscher Salzlösung (der Firma Seromed in München), einer physiologischen Lösung, das Knochenmark herausgespült.
   Das Zentrifugenröhrchen mit dem suspensierten Knochenmark beider Femora wird im Wasserbad bei 30 bis 37° C aufbewahrt bis das Knochenmark aller Tiere herauspräpariert ist.

3. Anschließend wird die Suspension 5 Minuten lang bei 1500 rpm zentrifugiert und der Überstand dekantiert.

4. Es folgt eine hypotone Behandlung mit ungefähr 5 ml einer 1 %igen Natriumcitratlösung. (Hierfür wird 1 g Natriumcitrat in 100 ml Aqua dest. gelöst.)
Das Sediment wird gründlich aufpipettiert und bei 30° C 20 Minuten lang im Wasserbad aufbewahrt.

5. Nach erneuter Zentrifugierung (5 Minuten bei 1500 rpm) wird wiederum der Überstand verworfen und das Zentrifugat gut aufgeklopft.

6. Nun erfolgt die Fixierung mit etwa 4 ml Fixierlösung. Dies ist eine frisch bereitete Lösung, die 1 Teil Eisessig und 2,5 Teile Äthanol (99 %) enthält. Nach sorgfältiger Aufpipettierung wird das Reagenzglas gut verschlossen und 30 Minuten lang im Kühlschrank aufbewahrt.

7. Wieder Verfahren wie bei 5.

8. Nochmalige Fixierung mit frisch angesetzter Fixierlösung. Die Suspension wird verschlossen über Nacht im Kühlschrank stehengelassen.

9. Am anderen Morgen Zentrifugierung wie oben beschrieben.

10. Das Sediment wird ein drittes Mal mit Fixierlösung - diesmal mit nur 0,5 ml - aufpipettiert. Jeweils 3 bis 6 Tropfen der Suspension werden mit einer Pasteurpipette auf einen gereinigten, kalten und mit einem Wasserfilm (Aqua dest.) bedeckten Objektträger aus einer Höhe von etwa 40 bis 50 cm aufgetropft. Hierbei sollen eventuell noch unversehrte Zellmembranen platzen und die Chromosomen großflächiger verteilt werden.

11. Die so aufgetragene Suspension wird verblasen und der Objektträger im Anschluß daran über einer Bunsenbrennerflamme abgeflammt, wobei eine starke Erhitzung des Präparates vermieden werden muß.

12. An der Luft trocknen die Präparate. Ihre Qualität kann teilweise schon jetzt mit Hilfe des Phasenkontrastmikroskopes beurteilt werden.

Von jedem Tier wurden nach der beschriebenen Methode mehrere Präparate angefertigt.
Am nächsten Tag wurden die getrockneten Objektträger mit einer Giemsa-Lösung behandelt. Hierzu wurden 10 ml Giemsa-Stammlösung (der Firma Merck in Darmstadt) mit 190 ml gepuffertem destillierten Wasser gemischt und danach filtriert. In der nun fünfprozentigen Giemsa-Gebrauchslösung wurden die Präparate 10 Minuten lang gefärbt. Nach anschließender zweimaliger Spülung mit Aqua destillata trockneten die Präparate an der Luft, bevor sie mit Eukitt eingedeckt wurden.
Die beschriebene Filtration ist wichtig zur Vermeidung von Farbniederschlägen auf dem Präparat, denn infolge Farbstoffübersättigung könnte es ansonsten zu Ausfällen kommen.
Ebenfalls von Bedeutung ist der pH-Wert des zur Herstellung der Gebrauchslösung verwendeten Aqua destillata: Es sollte 7,0 betragen. Ein erhöhter pH-Wert verändert die Färbung bläulich, ein pH-Wert unter 7,0 rötlich. Der geeignete ph-Wert kann erreicht werden, indem dem destillierten Wasser ein gebrauchsfertiger Phosphat-Puffer zugesetzt wird.
Nach zwei Tagen war die Eukitt-Masse verfestigt und eine mikroskopische Auswertung der Präparate konnte erfolgen.

f) Mutationstypen

Die gesamte Erbinformation eines Individuums ist in den Genen gespeichert, welche linear auf den Chromosomen aneinandergereiht sind. Das Erbgut wird in der Regel unverändert an die folgende Generation weitergegeben. Es wird lediglich neu kombiniert. Fehler bei der Informationsweitergabe kommen allerdings vor, und so entstehen Veränderungen des Erbgutes: die Mutationen. Mutationen können aber auch bereits vor der Informationsübertragung entstehen. Auch ohne erkennbare Ursachen treten Erbänderungen auf und die relative Häufigkeit solcher Ereignisse wird als spontane Mutationsrate bezeichnet. Mutagene Agentien erhöhen die Spontanrate.
Bei der Prüfung eines Stoffes auf Mutagenität muß stets die spontane Mutationsrate berücksichtigt werden. Aus diesem Grund wurden für die vorliegende Arbeit auch sogenannte Negativkontrollen durchgeführt. Nun konnte die spontane Mutationsrate der unbehandelten Tiere mit

der Mutationsrate der thalliumbehandelten Tiere verglichen werden. Erst wenn die Mutationsrate nach Einwirken eines Agens signifikant höher ist als die spontane Rate, kann das Agens als mutagen bezeichnet werden.
Mutationen können stets in unterschiedlichem Ausmaß die Erbinformation verändern. RÖHRBORN (1974) nimmt eine Einteilung der Mutationstypen nach dem Eingriff der Mutation in die Erbsubstanz vor. Er unterscheidet die Genmutationen von den Chromosomenaberrationen und teilt letztgenannte Gruppe in strukturelle Chromosomenaberrationen und Genommutationen ein.

- Genmutationen
Genmutationen ereignen sich auf molekularer Ebene. Sie sind also im Lichtmikroskop nicht sichtbar und nur in wenigen Fällen durch biochemische Methoden nachzuweisen. Sie wurden in der vorliegenden Arbeit nicht erfaßt.

- Chromosomenaberrationen
-- Strukturelle Chromosomenaberrationen
Zu den strukturellen Chromosomenaberrationen gehören Gaps, Brüche, Fragmente sowie Chromosomenmutationen. Chromosomenmutationen im engeren Sinne sind Duplikationen, Inversionen, Translokationen und Deletionen, beziehungsweise Interchanges und Intrachanges.
Die genannten Strukturveränderungen einzelner Chromosomen sind - wenn sie nicht nur auf einen sehr kleinen Teil des Chromosoms beschränkt sind - mit Hilfe des Lichtmikroskopes erkennbar.
Beispiele und Erläuterungen zu den einzelnen Mutationstypen finden sich auf den folgenden Seiten.

--- Gaps
Als Gaps werden Diskontinuitäten in der Anfärbung der Chromatiden (lokale Achromasien) bezeichnet. Wie BRØGGER (1971) nachweisen konnte, ist die Kontinuität der Chromatiden selbst nicht unterbrochen. Es ist noch nicht geklärt, ob es sich bei den "achromatischen Läsionen" um unbedeutende Spiralisierungsstörungen handelt, oder ob die lokalen Achromasien Primärläsionen darstellen, welche mit Hilfe eines Repair-Mechanismusses wiederhergestellt oder zum Ausgangspunkt echter Chromosomenaberrationen werden.

Bis zur endgültigen Klärung der Bedeutung der Gaps wird bei statistischen Aufstellungen vielfach - so auch in der vorliegenden Arbeit - eine gesonderte Erfassung der Gaps vorgenommen.

Abbildung 3: (Chromatid-) Gap Isochromatid-Gap

Wichtig ist die nicht immer einfache differentialdiagnostische Unterscheidung eines Gaps von Brüchen, scheinbaren Lücken nicht vollständig spiralisierter Chromosomen sowie von Euchromatinbereichen, welche beim Chinesischen Hamster vor allem auf den Geschlechtschromosomen vorkommen.
Metaphasen mit Chromosomen, die wegen ihrer nicht ganz ausreichenden Spiralisierung nicht sicher beurteilbar waren, gingen nicht in die Auswertung ein. Färberische Lücken auf den Geschlechtschromosomen wurden als Euchromatinbereiche eingestuft und folglich nicht mitgezählt. Für Brüche wurde eine deutliche Dislokation des Bruchstückes gefordert.

--- Brüche
Wird ein Chromatidendteil vom Chromosomen disloziert, so wird dieses Ereignis als Bruch bezeichnet. Das Bruchende muß deutlich vom übrigen Chromosomen entfernt sein, aber dennoch in räumlicher Beziehung zu ihm stehen, wie es auf folgenden Skizzen in drei Beispielen dargestellt ist:

Abbildung 4: Chromatidbruch Isochromatidbruch

Brüche sind die Voraussetzung für Chromosomenmutationen. Häufig kommt es allerdings zur Restitution, indem sich beide Bruchenden wieder in orginaler Weise miteinander verbinden.

--- Fragmente und multiple Fragmentationen

Findet nach einem Bruch keine Reunion statt, geht das Bruchstück bei der nächsten Zellteilung in der Regel verloren. Da es kein Zentromer besitzt, finden die Spindelfasern keine Anheftstelle, und das Bruchstück bleibt in der Äquatorialebene liegen.
Ein Bruchstück, das keinem Chromosomen zugeordnet werden kann, wird als Fragment bezeichnet.
Durch mehrere Brüche innerhalb eines Chromosomes können multiple Fragmentationen entstehen:

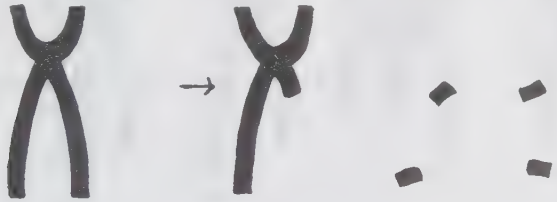


Abbildung 5: Ein Beispiel für eine multiple Fragmentation

--- Chromosomenmutationen

Bei den Chromosomenmutationen sind die Chromosomen durch Umbauvorgänge verändert. Es sind sogenannte Reunionsfiguren entstanden, von denen die wichtigsten nachfolgend aufgeführt sind.

---- Duplikationen

Wird ein Chromatidsegment verdoppelt und kommt es somit im haploiden Chromosomensatz zweimal vor, entsteht eine Duplikation:

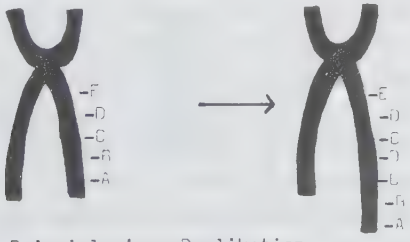


Abbildung 6: Beispiel einer Duplikation

Duplikationen, die beispielsweise durch nicht homologes Crossing-over entstehen können, führen zu einer Verlängerung der betreffenden Chromosomenhälfte. Sie sind schwierig von einer Deletion der Schwesterchromatide zu unterscheiden und wurden in der vorliegenden Arbeit nicht beobachtet.
Genverdoppelungen besitzen eine wichtige Bedeutung in der Evolution der Arten.

---- Inversionen
Nach einem zweifachen Bruch kann sich das mittelständige Bruchstück drehen und umgekehrt in das Chromosom wieder eingebaut werden. Die entstandene Mutation wird als Inversion bezeichnet.

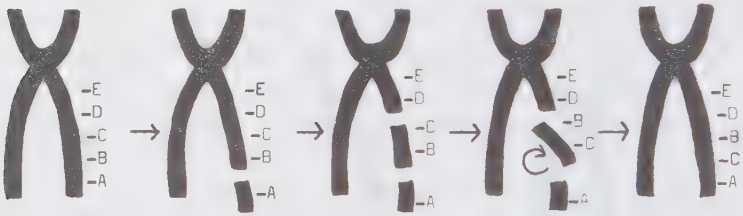


Abbildung 7: Die mögliche Entstehung einer Inversion

Mit der in der vorliegenden Arbeit angewandten Methode können die meisten Inversionen nicht festgestellt werden. Mit Hilfe einer anderen Färbung, der Banding-Technik, ist es möglich, einzelne Chromosomenabschnitte zu identifizieren und so auch Inversionen nachzuweisen.

---- Translokationen
Unter einer Translokation im engeren Sinne wird die Übertragung und Anlagerung eines Bruchstückes an ein anderes Chromosom verstanden. Diese Austauschaberration kann sich auch wechselseitig vollziehen, indem zwei Bruchstücke zwischen zwei beliebigen Chromosomen einer Zelle wechselseitig ausgetauscht werden (reziproke Translokation). Translokationen können unterschiedliche Reunionsfiguren verursachen, und je nachdem ob Chromatidaustausche oder Chromosomenaustausche stattfinden, entstehen Figuren wie Translokationskreuze und Chromatidringe oder Ringchromosomen, dizentrische und atypische Chromosomen.

In den folgenden Abbildungen sind einige Beispiele von Translokationen dargestellt.

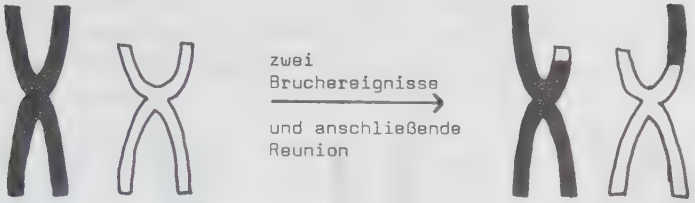


Abbildung 8: Mögliche Entstehung einer reziproken Translokation

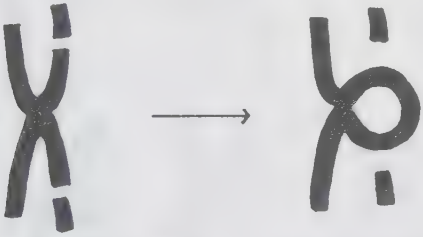


Abbildung 9: Mögliche Entstehung eines Chromatidringes

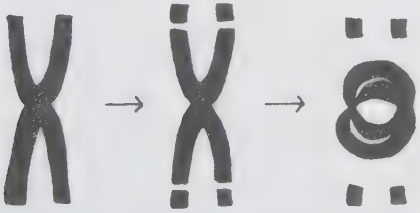


Abbildung 10: Mögliche Entstehung eines zentrischen Ringchromosoms

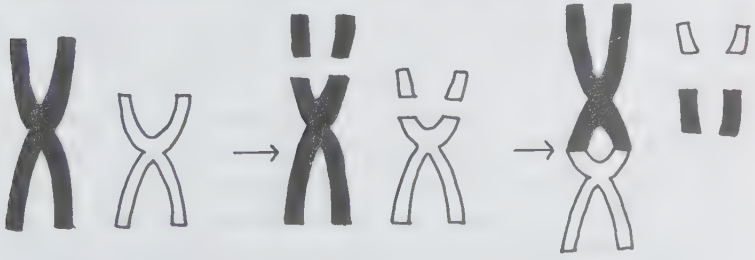
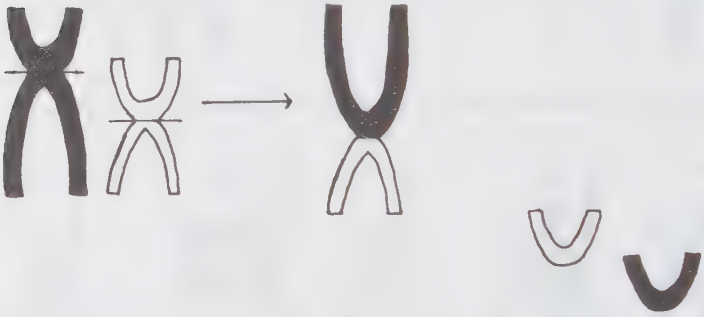


Abbildung 11: Mögliche Entstehung eines dizentrischen Chromosoms

Einen Sonderfall der Translokationen stellt die zentrische Fusion (Robertsonsche Translokation) dar. An ihr sind zwei akrozentrische Chromosomen beteiligt, wobei die Bruchereignisse im Zentromerbereich stattfinden. Es fusionieren die langen Schenkel, während die kurzen Arme verloren gehen oder sich ebenfalls verbinden.



Verlust der beiden kurzen Arme bei der nächsten Zellteilung

Abbildung 12: Mögliche Entstehung einer zentrischen Fusion

---- Deletionen

Bei der Deletion ist es zum Verlust eines Chromatidstückes und somit zum Verlust von Erbinformation gekommen. RIEGER und MICHAELIS (1967) unterscheiden Deletionen und Defizienzen. Während bei der Defizienz ein endständiges Chromatidstück verloren ging, fehlt bei der Deletion ein mittelständiges. Voraussetzung einer Deletion ist also ein zweifacher Bruch und die Reunion des terminalen Bruchstückes mit dem Chromosomen. Defizienz und Deletion, die mit Hilfe der Banding-Technik differenziert werden können, konnten bei der in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Chromosomenanalyse nicht voneinander unterschieden werden und gingen gemeinsam in die Gruppe "Deletionen" ein. Deletionen und Defizienzen sind irreversible Ereignisse und rufen

schwere Schäden hervor. Nach RIEGER und MICHAELIS (1967) können sie schon im heterozygoten Zustand Letaleffekte verursachen und so beim Menschen die Zygote wie auch den jungen Embryo ad exitum führen. Nur wenige Chromatidstückverluste sind lebensfähig, wie zum Beispiel die Defizienz des kurzen Armes eines Chromosoms 5, welche schwere Mißbildungen (Cri-du-chat-Syndrom) hervorruft.

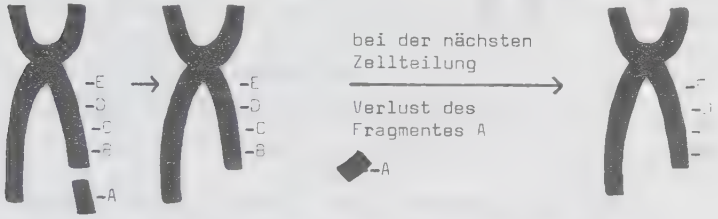


Abbildung 13: Mögliche Entstehung einer Defizienz

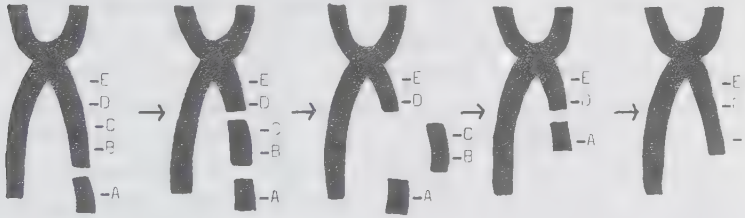


Abbildung 14: Mögliche Entstehung einer Deletion

Um eine Unterscheidung einer Isochromatid-Deletion bei einem mittelgroßen metazentrischen Chromosom von einem akrozentrischen Chromosom treffen zu können, ist es wichtig, die Chromosomen einer Metaphase nicht nur summarisch zu erfassen, sondern sie auch zahlenmäßig den betreffenden Chromosomengruppen zuzuordnen. Die Abbildungen 15 und 16 verdeutlichen die differentialdiagnostischen Probleme an einem Beispiel.

Abbildung 15: Normales akrozentrisches Chromosom

Abbildung 16: Verlust der Isochromatidbruchstücke bei einem mittelgroßen metazentrischen Chromosomen

--- Exchanges

Chromosomenmutationen können in zwei Gruppen eingeteilt werden, je nachdem ob ein Austausch zwischen Chromatidstücken innerhalb eines Chromosoms stattfindet (Intrachange = Transposition) oder ob am Austausch mehrere (mindestens zwei) Chromosomen beteiligt sind (Interchange). Intrachanges und Interchanges werden als Exchanges zusammengefaßt. Primärereignisse sind nach der Bruch-Reunions-Hypothese (SAX, 1941; LEA, 1946) mindestens zwei Brüche. Inversionen und Deletionen werden zu den Intrachanges gezählt, während Duplikationen und Translokationen sowohl Intra- als auch Interchanges sein können.

-- Auswertung der strukturellen Chromosomenaberrationen

Bei der Auswertung der strukturellen Chromosomenaberrationen werden nicht die Aberrationen, sondern die Metaphasen, in denen sich eine oder mehrere Aberrationen zeigen, gezählt. Die Metaphase wird nach der jeweils schwerwiegensten der vorkommenden Chromosomenaberrationen einer entsprechenden Gruppe zugeteilt. Es wurden in der vorliegenden Arbeit folgende Mutationsgruppen gewählt (aufsteigende Wertigkeit):

1. Gaps
2. Brüche und Fragmente
3. Deletionen und Duplikationen
4. (Übrige) Exchanges
5. multiple Aberrationen
6. Pulverisationen.

Eine Metaphase zählt zur Gruppe der multiplen Aberrationen, wenn sie fünf oder mehr strukturelle Chromosomenaberrationen zeigt. Bei einer Pulverisation sind aus einem Chromosomen viele kleine Bruchstückchen entstanden. Sind mehrere Chromosomen derart betroffen, so ist der Karyotyp der Zelle nicht mehr zu identifizieren. Die Zelle geht bei der nächsten Zellteilung verloren. Folge dieser "Mutation" ist also der Zelltod und nicht die Weitergabe von geänderter Erbinformation.
Pulverisationen sollten in der vorliegenden Arbeit eine gesonderte Gruppe bilden, da sie aber nicht beobachtet wurden, entfällt diese Kategorie.

-- Genommutationen
Genommutationen sind numerische Chromosomenaberrationen, die als Folge von Verteilungsfehlern während der Zellteilung entstehen. Durch eine Verminderung oder Erhöhung der Chromosomenzahl kommt es zur Veränderung des normalen Chromosomensatzes.
Die numerischen Chromosomenaberrationen können einmal ganze Chromosomensätze betreffen (Polyploidien, zum Beispiel 3n, 4n) oder einzelne Chromosomen (Aneuploidien, zum Beispiel Trisomie oder Monosomie). Sie kommen durch Non-Disjunction oder Verlust von Chromosomen bei der Zellteilung zustande.
Die meisten Genommutationen beim Menschen sind nicht lebensfähig: die Schwangerschaft endet mit einem Abort.
In der vorliegenden Arbeit wurden numerische Aberrationen zwar registriert, gingen aber nicht in die Auswertung ein, da es bei der Herstellung der Chromosomenpräparate zu artefiziellen Aneuploidien kommen kann.

g) Analyse von strukturellen Chromosomenaberrationen
Die angefertigten Chromosomenpräparate wurden bei der mikroskopischen Auswertung zunächst mit der Übersichtsvergrößerung gemustert. Die dabei gefundenen Metaphasen wurden mit 1000-facher Vergrößerung in Ölimmersion betrachtet und analysiert.
Der Chinesische Hamster besitzt im diploiden Satz 22 Chromosomen, und zwar 20 Autosomen und 2 Gonosomen, die sich leicht nach ihrer Größe sowie nach Sitz des Zentromers einteilen lassen.

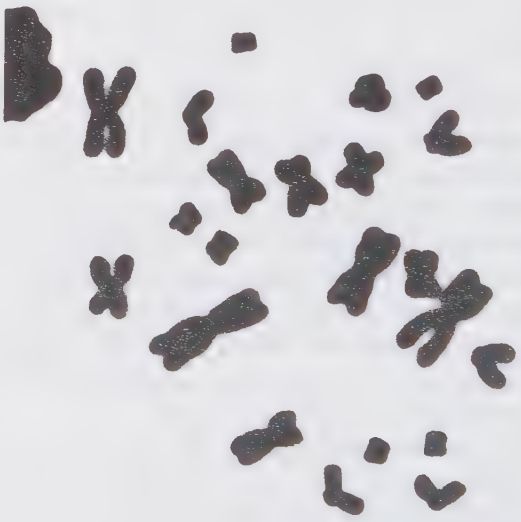


Abbildung 17: Normaler Chromosomensatz des Chinesischen Hamsters (♀)

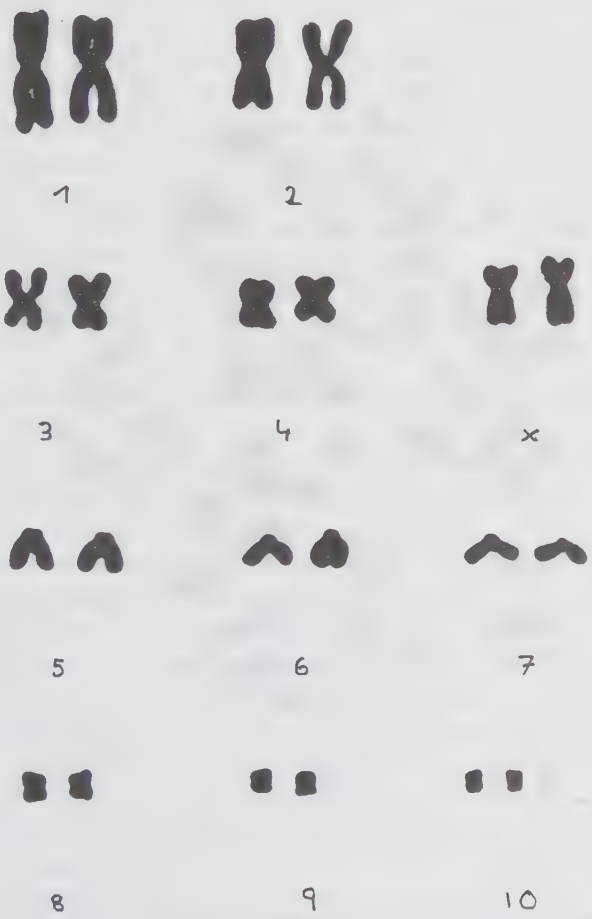


Abbildung 18: Karyotyp des Chinesischen Hamsters (♀)

Abbildung 19: Normaler Chromosomensatz des Menschen (♂)
(eigene Chromosomen aus Lymphozytenkultur)

Die Autosomen setzen sich zusammen aus 2 x 2 großen metazentrischen, 2 x 2 mittelgroßen metazentrischen, 2 x 3 mittelgroßen akrozentrischen und 2 x 3 kleinen metazentrischen Chromosomen. Das X-Chromosom ist mittelgroß und metazentrisch, und das Y-Chromosom ist mittelgroß und submetazentrisch (siehe Abbildungen 17 und 18, Seite 64 und 65).
Die Chromosomen des Chinesischen Hamsters ähneln denen des Menschen (vergleiche Abbildung 19, Seite 66).
Durch das Colcemid bedingt fanden sich in der Regel viele Mitosen in der Metaphase und konnten so gut beurteilt werden. Zur Auswertung herangezogen wurden nur Metaphasen mit 22 $\pm$ 2 Chromosomen. Ferner wurde darauf geachtet, daß die Chromosomen nicht zu weit von einander entfernt lagen und daß sie außerdem den gleichen Spiralisierungsgrad zeigten, so daß die Zuordnung der Chromosomen zu ein und derselben Zelle zweifelsfrei erfolgen konnte.

h) Beschreibung des SCE-Testes (Schwesterchromatidaustausch-Test)

Seit einigen Jahren wird eine zytogenetische Technik angewendet, mit der ein noch sensibleres Testsystem zur Prüfung eines Stoffes auf Mutagenität zur Verfügung steht: der SCE-Test (sister chromatid exchange-Test). Dieses Verfahren, das auf TAYLOR (1958) zurückgeht, wurde von LATT (1974), PERRY und WOLFF (1974) sowie VOGEL und BAUKNECHT (1976) weiterentwickelt.
Das Prinzip dieses Testes ist die unterschiedliche Färbung der beiden Chromatiden eines Chromosoms. So kann beobachtet werden, ob Stückaustausche zwischen den beiden Schwesterchromatiden stattfinden. Jede Spezies hat eine bestimmte SCE-Rate, die annähernd konstant ist und durch zahlreiche Metaphasenuntersuchungen sowie deren statistische Auswertung bestimmt werden kann. Mutagene Agentien können je nach mutagener Potenz und Dosis diese spontane SCE-Rate erhöhen.
Die unterschiedliche Färbung der Schwesterchromatiden kommt folgendermaßen zustande:
Dem Testorganismus wird zu einer bestimmten Zeit im Versuch BUDR (5-Bromdesoxyuridin) - ein Basenanalogon - angeboten. Bei der folgenden Reduplikation der DNA wird statt Thymin BURD in das

DNA-Molekül eingebaut und es entstehen zwei markierte Doppelstränge. Die beiden BUDR-enthaltenden DNA-Doppelstränge trennen sich bei der ersten Zellteilung und werden jeweils Ausgangsmaterial für eine erneute DNA-Verdoppelung. Ist bei dieser Reduplikation kein BUDR vorhanden, so wird wieder Thymin in die DNA-Moleküle eingebaut. Das Ergebnis sind zwei Doppelstränge, von denen einer BUDR-markiert ist (siehe Abbildung 21, Seite 69). Wird ein normaler DNA-Doppelstrang mit dem Fluoreszenzfarbstoff HOECHST 33258 behandelt, so fluoresziert die betreffende Chromatide. Chromatiden, die statt Thymin BUDR enthalten, fluoreszieren dagegen nicht. Da die Fluoreszenz nur eine kurze Zeit anhält und dann verblaßt, werden die Präparate zusätzlich einer speziellen Giemsa-Färbung unterzogen. Hierbei werden die stark fluoreszierenden Chromatiden dunkel angefärbt. Chromatiden mit BUDR bleiben relativ hell.

22 Stunden nach der ersten Thalliumchlorid-Applikation wurde den etwa 30 g schweren Chinesischen Hamstern jeweils eine BURD-Tablette im Nackenbereich subkutan implantiert. Die Tabletten (Durchmesser etwa 5 mm, Dicke etwa 2 mm) enthielten je 50 mg Bromdesoxyuridin und wurden von der Firma Sera in Heidelberg (Charge 81 34 100) bezogen.
Folgender Versuchsplan wurde aufgestellt:

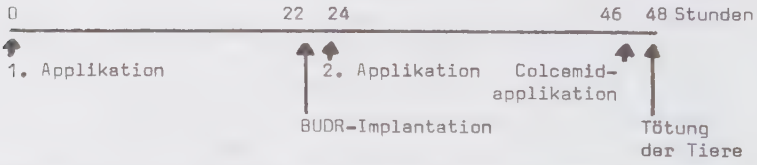


Abbildung 20: Der zeitliche Versuchsablauf beim SCE-Test

Vor der Implantation wurden die Nackenhaare der Hamster mit einer gebogenen Schere über der Haut abgeschnitten. Es folgte die lokale Vereisung mit Aethylchlorid-Spray (Chloraethyl-MEDICE^{R}). Mit einem Skalpell wurde anschließend eine knapp ein Zentimeter lange Inzision in der Nackenregion durchgeführt. Dann wurde die Haut an

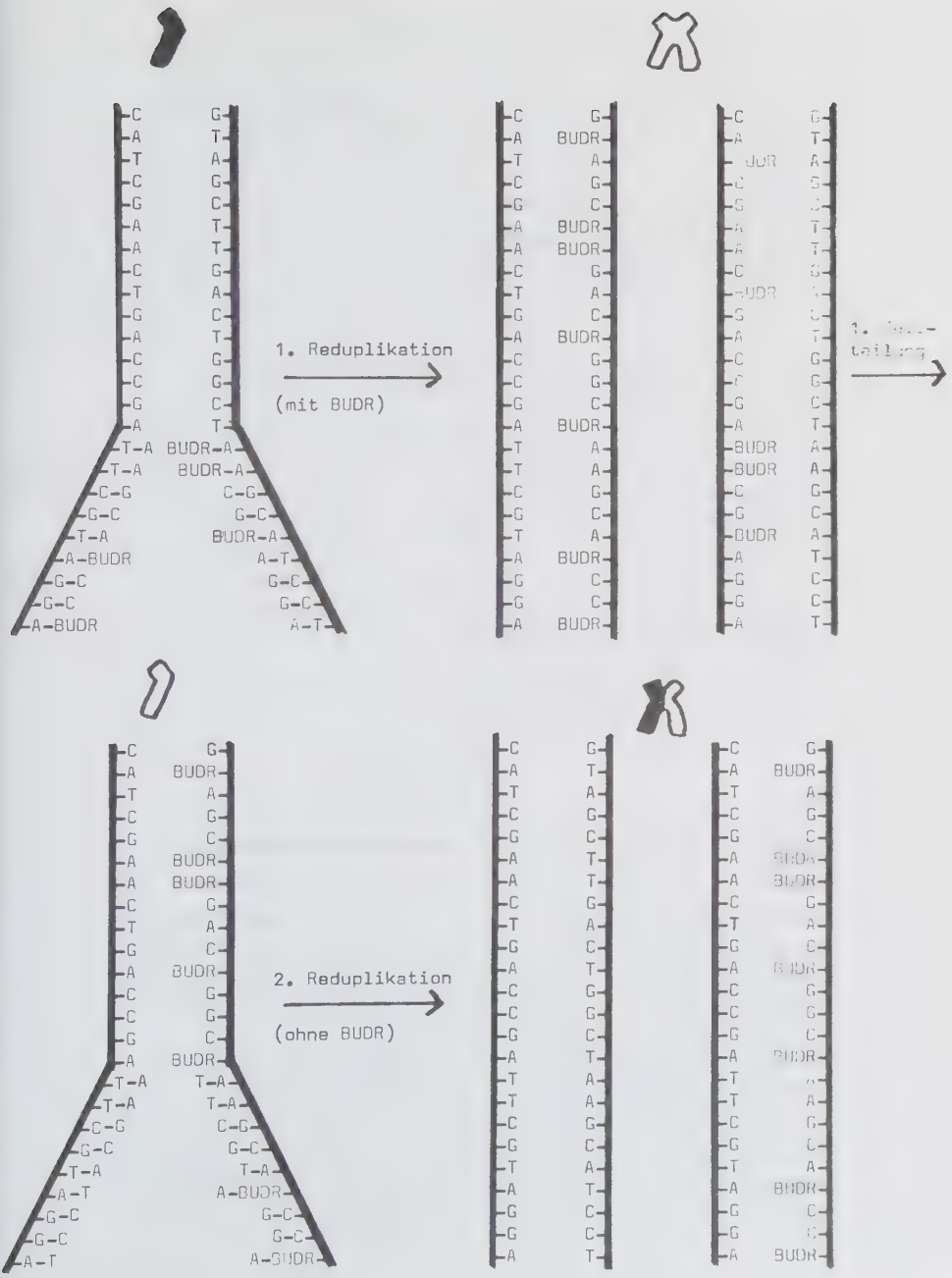


Abbildung 21: Darstellung des BUDR-Einbaues in das DNS-Molekül

einer Seite des Einschnittes mit einer kleinen anatomischen Pinzette stumpf unterminiert, so daß in die so gebildete Tasche eine BUDR-Tablette eingeführt werden konnte. Die Wunde wurde mit Hilfe des Gewebeklebers HISTOACRYL^{R}-blau, einem n-Butylester aus der Reihe der alpha-Cyanoacrylsäureester, verschlossen. Bis auf die Implantation der BUDR-Tablette erfolgte die Versuchsdurchführung wie in diesem Kapitel in den Abschnitten "d" und "e" beschrieben, also wie bei der Herstellung einfacher Chromosomenpräparate. Nach der Präparation des Knochenmarkes nach MILTENBURGER wurden die Chromosomenpräparate allderdings nicht mit Giemsa-Lösung gefärbt, sondern sie wurden zwecks Alterung drei bis fünf Tage bei Zimmertemperatur und unter Lichtabschluß aufbewahrt. Dann wurden die Präparate nach der von LATT (1974), PERRY und WOLFF (1974) und EPPLEN (1975) entwickelten FPG-Methode (Fluoreszenz plus Giemsa) gefärbt:

1. Zunächst werden die für das Färbeverfahren notwendigen Lösungen hergestellt:
   - Lösung A: 45,36 g KH_2PO_4 + Aqua dest. ad 1000 ml
   - Lösung B: 59,33 g Na_2HPO_4 + Aqua dest. ad 1000 ml
   - Speziallösung: 4,4736 g KCl
     + 17,5320 g NaCl
     + Aqua dest. ad 2000 ml
   - SSC-Stammlösung (12-fach): 105,10 g NaCl
     + 53,00 g $Na_3Citrat \cdot H_2O$
     + Aqua dest. ad 1000 ml
   - SSC-Gebrauchslösung (2-fach): 17,0 ml SSC-Stammlösung
     + Aqua dest. ad 100,0 ml

2. Die Präparate werden 10 Minuten lang mit dem Fluoreszenzfarbstoff Bisbenzimid HOECHST 33258 (Fluorochrom) gefärbt. Dazu werden zunächst 5 mg des pulverisierten HOECHST 33258-Farbstoffes in 100 ml Speziallösung gelöst. 0,1 ml dieser HOECHST-Stammlösung, die in einem braunen Lichtschutzglas bereitet wird, wird in 1000 ml Speziallösung verdünnt. Um diese 1 : 10 000 -Verdünnung möglichst exakt zu erlangen und außerdem nicht zuviel Material zu verbrauchen, wird zunächst 1 ml der HOECHST-Stammlösung mit 99 ml Speziallösung gemischt. Von der so erhaltenen Lösung werden 2 ml genommen

und zu 198 ml Speziallösung gegeben. Nach dem Durchmischen ist die Gebrauchslösung fertig.

3. Nach dieser Färbung werden die Präparate zweimal gut in einer Pufferlösung, die aus je 20 ml der Lösungen A und B sowie 160 ml Aqua dest. hergestellt wird, gespült.

4. Es folgt eine 25-minütige UV-Bestrahlung (Wellenlänge 254 nm) der Präparate aus etwa 20 cm Entfernung. Die Präparate sind dabei mit einer 1 cm dicken Schicht Pufferlösung (wie bei 3. hergestellt) bedeckt und werden von der Lampe frontal bestrahlt.

5. Anschließend werden die Präparate bei 59 bis 60° C 90 Minuten lang in einem Bad mit SSC-Gebrauchslösung inkubiert.

6. Nach dem SSC-Bad kühlen die Präparate an der Luft ab und werden dann 10 Minuten lang in einer Giemsa-Lösung, die gemäß der im Abschnitt "e" beschriebenen Kriterien aus 14 ml Giemsa-Stammlösung, je 20 ml der Lösungen A und B und 146 ml Aqua dest. bereitet wird, gefärbt.

7. Nach zweifacher Spülung in Aqua dest. trocknen die Präparate an der Luft und werden am folgenden Tag mit Eukitt eingedeckt.

Zwei Tage später konnten die Chromosomen begutachtet werden. Sie zeigten jeweils eine helle und eine dunkle Chromatide (siehe Abbildung 23).

i) Die Negativkontrollen (Serie 1)

Die beiden beschriebenen Testmethoden wurden auch an einer Gruppe von Tieren durchgeführt, die unter völlig identischen Bedingungen wie die Tiere aus den Versuchsserien 2 und 3 behandelt wurden, mit Ausnahme der Verabreichung der Testsubstanz Thalliumchlorid. Auf diese Weise wurden "Leerwerte" gewonnen, die mit den Versuchsergebnissen nach den Thalliumapplikationen verglichen wurden. An dem Unterschied der Ergebnisse der Negativkontrollen zu den Ergebnissen nach Applikation der Testsubstanz kann abgelesen werden, wie die Testsubstanz a) die spontane Chromosomenaberrationsrate und b) die spontane SCE-Rate verändert, oder ob die Raten nicht beeinflußt werden.

k) Die Positivkontrollen (Serie 4)

Um die Eignung der in der vorliegenden Arbeit angewandten Methoden als Mutagenitätstests darzustellen, wurden an mehreren Tieren nach beiden Testverfahren Positivkontrollen mit einem als mutagen bekannten Stoff durchgeführt. Hierzu wurde das Medikament Endoxan® (Cyclophosphamid) der Firma Asta in Bielefeld gewählt. Cyclophosphamid (N,N-Bis-(2-chloraethyl)-N',O-propylenphosphorsäureesterdiamid) ist eine alkylierende Substanz (siehe Abbildung 22), die wegen ihrer Stabilität auch oral appliziert werden kann.

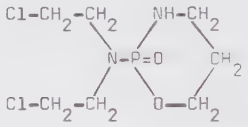


Abbildung 22: Cyclophosphamid

In der Leber erfolgt durch mikrosomale Enzyme eine Oxidation am Phosphorsäureamidring. Dieser wird anschließend aufgeschlossen und Acrolein wird abgespalten. Entstanden ist ein sehr reaktionsfähiger, zytotoxischer Metabolit, der mit nukleophilen Resten wie Carboxyl-, Amino-, Mercapto- oder Phosphorsäuregruppen reagiert und so die DNA alkylieren kann.

Cyclophosphamid wird beim Menschen als Zytostatikum in unterschiedlichen Applikationsformen angewendet, zum Beispiel oral, intravenös, intramuskulär, intrapleural oder intraperitoneal. Indikationen für die Behandlung mit Endoxan® stellen folgende Erkrankungen dar (ROTE LISTE, 1979):

chronische lymphatische und myeloische Leukämien, Lymphosarkom, Lymphogranulomatose, Retikulosarkom, Plasmozytom, M. Waldenström, Tumoren mit disseminiertem Wachstum, vor allem Ovarial-, Mamma-, kleinzelliges Bronchialkarzinom, Neuroblastom, Seminom, Ewing-Sarkom, Autoimmunkrankheiten. Ferner wird Cyclophosphamid vereinzelt bei rheumatischen Erkrankungen angewendet.

Unter der Cyclophosphamidtherapie treten gewöhnlich schwere

Nebenwirkungen auf, wie gastrointestinale Störungen, Haarausfall und Schädigung der Hämatopoese und viele andere.
Die Mutagenität von Cyclophosphamid wurde in vielen Arbeiten wiederholt nachgewiesen (RÖHRBORN, 1965; RÖHRBORN, 1966; BRITTINGER, 1966; SIEBERT, 1973 und viele andere). BASLER und HERBOLD (1976) bezeichnen Cyclophosphamid als "eines der best-untersuchten Medikamente im Hinblick auf die mutagene und teratogene Wirkung".
Bei der Anwendung von Endoxan^{R} bei Patienten im geschlechtsreifen Alter muß aus den genannten Gründen mindestens bis drei Monate nach Therapieende durch kontrazeptive Maßnahmen die Zeugung kranker Kinder verhindert werden.
In der vorliegenden Arbeit wurden bei den Positivkontrollen den Chinesischen Hamstern bei sonst identischer Versuchsanordnung statt Thalliumchlorid 80 mg Cyclophosphamid pro kg Körpergewicht appliziert. Hierzu wurden die in einer Endoxan^{R}-Injektionsflasche enthaltenen 100 mg Cyclophosphamid-Trockensubstanz mit 5 ml Aqua destillata und 7,5 ml physiologischer Kochsalzlösung gelöst. 0,1 ml dieser Lösung enthielten genau 0,8 mg Cyclophosphamid und wurden pro 10 g Tiergewicht den Hamstern via Schlundsonde appliziert.

1) Die Auswertung der Versuche
In den Serien 1 bis 3 (Negativkontrolle, Thalliumdosis I und -dosis II, wie in den Abschnitten "c", "d" und "i" dieses Kapitels beschrieben) wurden in der vorliegenden Arbeit jeweils acht Tiere bei der Analyse der strukturellen Chromosomenaberrationen und beim SCE-Test ausgewertet. Bei den Positivkontrollen waren es jeweils vier Tiere. Insgesamt wurden also die Präparate von 56 Tieren beurteilt.
Sämtliche Präparate wurden zunächst durchgemustert und die aus unterschiedlichen Gründen mißlungenen aussortiert. Aus der Menge der übrigen Präparate wurden diejenigen ausgewählt, die die meisten beurteilbaren Metaphasen enthielten.
Die Environmental Mutagen Society schlug vor (NICHOLS et al., 1972), pro Tier 50 Metaphasen auszuwerten. Diese Empfehlung wurde in der vorliegenden Arbeit bei der Ermittlung der SCE-Raten

befolgt. Bei der strukturellen Chromosomenanalyse wurden pro Versuchstier 100 Metaphasen beurteilt, da spontane Chromosomenaberrationen relativ seltene Ereignisse sind und so eine größere Genauigkeit und bessere statistische Absicherung erzielt werden konnte.
Während bei der Analyse von strukturellen Chromosomenaberrationen Metaphasen mit 22 ± 2 Chromosomen in die Auswertung eingingen, wurden beim SCE-Test nur Metaphasen mit genau 22 Chromosomen verwertet. Es wurden bei letzterer Methode auch nur solche Metaphasen zur Beurteilung herangezogen, bei denen alle Chromosomen ordnungsgemäß eine helle und eine dunkle Chromatide aufwiesen. Gezählt wurden jeweils die Bruchstellen einer Metaphase und nicht die Austauschstücke (siehe Abbildung 23).

2. Versuchsergebnisse

Die 110 Chinesischen Hamster, die als Versuchstiere für die vorliegende Arbeit behandelt wurden, finden sich aufgeteilt auf folgende Gruppen:

1. Kontrollserie (Negativkontrolle): 24 Tiere, davon
   a) Chromosomenanalyse: 3 Weibchen, 9 Männchen
   b) SCE-Test: 11 Weibchen, 1 Männchen
2. Versuchsserie, Dosis I (5 mg Tl / kg KG): 27 Tiere, davon
   a) Chromosomenanalyse: 7 Weibchen, 8 Männchen
   b) SCE-Test: 12 Weibchen
3. Versuchsserie, Dosis II (10 mg Tl / kg KG): 45 Tiere, davon
   a) Chromosomenanalyse: 8 Weibchen, 13 Männchen
   b) SCE-Test: 9 Weibchen, 15 Männchen
4. Versuchsserie, Cyclophosphamid (Positivkontrolle): 14 Tiere, davon
   a) Chromosomenanalyse: 6 Weibchen
   b) SCE-Test: 4 Weibchen, 4 Männchen

Tabelle 4: Aufteilung der Versuchstiere auf die vier Versuchsserien

Abbildung 23: SCE-Präparat mit vier Schwesterchromatid-Austauschen

Da in Bezug auf das Verhalten gegenüber mutagenen Agentien keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bekannt sind, wurde auf eine zahlenmäßige Äquivalenz der Weibchen und Männchen verzichtet.

Insgesamt starben während der Versuche 11 der Versuchstiere vorzeitig. Sämtliche dieser Tiere gehörten zu den Serien 2 und 3. Nach zweimaliger Applikation von 5 mg Thallium pro kg Körpergewicht verendeten 2 von 27 Hamstern (= 7,4 %); in der 10 mg-Serie starben 9 von 45 Tieren (= 20,0 %), davon 5 bereits nach der ersten Applikation.

Die durchschnittliche Körpergewichtsabnahme während der Versuchsdauer betrug bei der Serie 2 (5 mg Tl pro kg KG) 1,8 g und bei der Serie 3 (10 mg Tl pro kg KG) 2,1 g. Das ist ein gesteigerter Gewichtsverlust gegenüber den Kontrolltieren, wo die Abnahme durchschnittlich nur 1,0 g betrug.

Der Zustand der Tiere aus den Negativkontrollen war bei Versuchsende gut, auch die Implantation der BUDR-Tablette wurde gut vertragen. Lediglich ein zum Teil aggressiveres Verhalten fiel auf, was sich - ebenso wie der leichte Gewichtsverlust - durch den Versuchsstress erklären läßt.

Dagegen ging es den Tieren nach der Applikation von Thalliumchlorid sehr bald schlechter, wobei vor allem die Applikation von 10 mg Thallium pro kg Körpergewicht die Tiere in einen in der Regel nur mäßigen bis schlechten körperlichen Zustand versetzte, während einige Hamster der 5 mg-Serie noch eine gute bis befriedigende physische Verfassung zeigten.

Nach den vorliegenden Ergebnissen besteht offensichtlich eine Beziehung zwischen dem Gewichtsverlust und dem körperlichen Status: die Tiere mit einer stärkeren Verminderung des Gewichtes zeigten gleichzeitig meist auch eine schlechtere körperliche Verfassung.

Thalliumintoxikationszeichen wie Schläfrigkeit, Bewegungsarmut, Empfindlichkeit gegen Berührung, Unruhe und aggressives Verhalten zeigten sich schon nach einem Tag. Vor Beendigung der Versuche wurden zusätzlich wiederholt Muskelzuckungen, Zittern, Gangunsicherheiten sowie bei einigen Tieren fortgeschrittenes Siechtum beobachtet. Mehrere Tiere hatten ein struppiges Fell

bekommen. Des weiteren traten bei einigen Hamstern Lähmungen auf. Diese Tiere lagen auf der Seite, konnten sich kaum vorwärts bewegen und zeigten eine stoßartige Atmung.
Anscheinend besitzen die Weibchen in Bezug auf die Toxizität eine höhere Resistenz. Ihr Zustand war meist besser als der der Männchen. Es starb nur eins von 36 weiblichen Tieren der Serien 2 und 3 (= 2,8 %), hingegen verendeten 10 der 36 männlichen Tiere (= 27,8 %).
Die Hamster der Positivkontrollserie waren 48 Stunden nach der ersten Applikation in guter körperlicher Verfassung. Auch hier starb wie bei der Negativkontrolle kein Tier.

a) Ergebnisse der Analysen von strukturellen Chromosomenaberrationen

Die Chromosomenpräparate von 28 Chinesischen Hamstern wurden auf strukturelle Aberrationen untersucht. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in den Tabellen 5 bis 12 aufgeführt und zur besseren Veranschaulichung in der Abbildung 24 graphisch dargestellt

In der Negativkontrollserie wiesen 12 von 800 untersuchten Metaphasen Gaps auf (= 1,5 %). Brüche, Fragmente und Deletionen waren seltene Ereignisse und kamen insgesamt in vier Metaphasen vor (= 0,5 %). Exchanges oder gar multiple Aberrationen waren nicht vorhanden.
Bei der Serie 2, also nach zweifacher Applikation von 5 mg Thallium pro kg Körpergewicht, war die Anzahl der Gaps minimal höher, nämlich 19 bei ebenfalls 800 Metaphasen (= 2,375 %), während sie in der Serie 3 (10 mg-Dosis) noch unter der Negativkontrolle lag, und zwar gab es hier 6 von 800 Metaphasen mit Gaps (= 0,75 %).
Wie in der Negativkontrolle waren in beiden Versuchsserien Brüche Fragmente und Deletionen selten: zwei Brüche oder Fragmente und drei Deletionen bei der Dosis I (= 0,625 %) sowie vier Brüche beziehungsweise Fragmente und keine Deletionen bei der Dosis II (= 0,5 %). Exchanges oder multiple Aberrationen konnten nach den Thalliumapplikationen nicht beobachtet werden.
Zwischen den weiblichen und den männlichen Tieren zeigten sich keine Unterschiede.

(Fortsetzung Seite 87)

Tier Nummer	Anzahl der analysierten Metaphasen	Gaps	Brüche und Fragmente	Deletionen	Exchanges	Multiple Aberrationen
1	100	1	0	1	0	0
2	100	3	0	0	0	0
3	100	0	0	0	0	0
3 Tiere	300	4	0	1	0	0

Tabelle 5: Strukturelle Chromosomenaberrationen
bei den weiblichen Tieren der Negativkontrollserie

Tier Nummer	Anzahl der analysierten Metaphasen	Gaps	Brüche und Fragmente	Deletionen	Exchanges	Multiple Aberrationen
1	100	1	0	0	0	0
2	100	1	0	0	0	0
3	100	2	1	0	0	0
4	100	3	0	0	0	0
5	100	1	1	1	0	0
5 Tiere	500	8	2	1	0	0

Tabelle 6: Strukturelle Chromosomenaberrationen
bei den männlichen Tieren der Negativkontrollserie

Tier Nummer	Anzahl der analysierten Metaphasen	Gaps	Brüche und Fragmente	Deletionen	Exchanges	Multiple Aberrationen
1	100	2	1	0	0	0
2	100	5	0	0	0	0
3	100	2	0	0	0	0
4	100	4	0	1	0	0
4 Tiere	400	13	1	1	0	0

Tabelle 7: Strukturelle Chromosomenaberrationen
bei den weiblichen Tieren der Versuchsserie, Dosis I (5 mg Tl / kg KG)

Tier Nummer	Anzahl der analysierten Metaphasen	Gaps	Brüche und Fragmente	Deletionen	Exchanges	Multiple Aberrationen
1	100	1	1	0	0	0
2	100	2	0	1	0	0
3	100	2	0	0	0	0
4	100	1	0	1	0	0
4 Tiere	400	6	1	2	0	0

Tabelle 8: Strukturelle Chromosomenaberrationen
bei den männlichen Tieren der Versuchsserie, Dosis I (5 mg Tl / kg KG)

Tier Nummer	Anzahl der analysierten Metaphasen	Gaps	Brüche und Fragmente	Deletionen	Exchanges	Multiple Aberrationen
1	100	0	0	0	0	0
2	100	0	0	0	0	0
3	100	0	0	0	0	0
4	100	2	1	0	0	0
4 Tiere	400	2	1	0	0	0

Tabelle 9 : Strukturelle Chromosomenaberrationen
bei den weiblichen Tieren der Versuchsserie, Dosis II (10 mg Tl / kg KG)

Tier Nummer	Anzahl der analysierten Metaphasen	Gaps	Brüche und Fragmente	Deletionen	Exchanges	Multiple Aberrationen
1	100	0	1	0	0	0
2	100	0	2	0	0	0
3	100	2	0	0	0	0
4	100	2	0	0	0	0
4 Tiere	400	4	3	0	0	0

Tabelle 10: Strukturelle Chromosomenaberrationen
bei den männlichen Tieren der Versuchsserie, Dosis II (10 mg Tl / kg KG)

Tier Nummer	Anzahl der analysierten Metaphasen	Gaps	Brüche und Fragmente	Deletionen	Exchanges	Multiple Aberrationen
1	100	7	9	2	5	0
2	100	9	12	3	2	0
3	100	13	7	1	1	2
4	100	9	6	3	1	0
4 Tiere	400	38	34	9	9	2

Tabelle 11: Strukturelle Chromosomenaberrationen
bei den Tieren der Positivkontrolle (80 mg Cyclophosphamid / kg KG)

Serie	Anzahl der untersuchten Tiere	Anzahl der analysierten Metaphasen	Gaps	Brüche und Fragmente	Deletionen	Exchanges	Multiple Aberrationen
Negativ-kontrolle	3 Weibchen	300	4	0	1	0	0
	5 Männchen	500	8	2	1	0	0
	insg. 8 Tiere	800	12	2	2	0	0
	= (%)	100	1,5	0,25	0,25	0	0
Dosis I	4 Weibchen	400	13	1	1	0	0
	4 Männchen	400	6	1	2	0	0
	insg. 8 Tiere	800	19	2	3	0	0
	= (%)	100	2,375	0,25	0,375	0	0
Dosis II	4 Weibchen	400	2	1	0	0	0
	4 Männchen	400	4	3	0	0	0
	insg. 8 Tiere	800	6	4	0	0	0
	= (%)	100	0,75	0,5	0	0	0
Positiv-kontrolle	4 Weibchen	400	38	34	9	9	2
	= (%)	100	9,5	8,5	2,25	2,25	0,5

Tabelle 12: Gegenüberstellung der Ergebnisse der Analysen auf strukturelle Chromosomenaberrationen bei den verschiedenen Versuchsserien

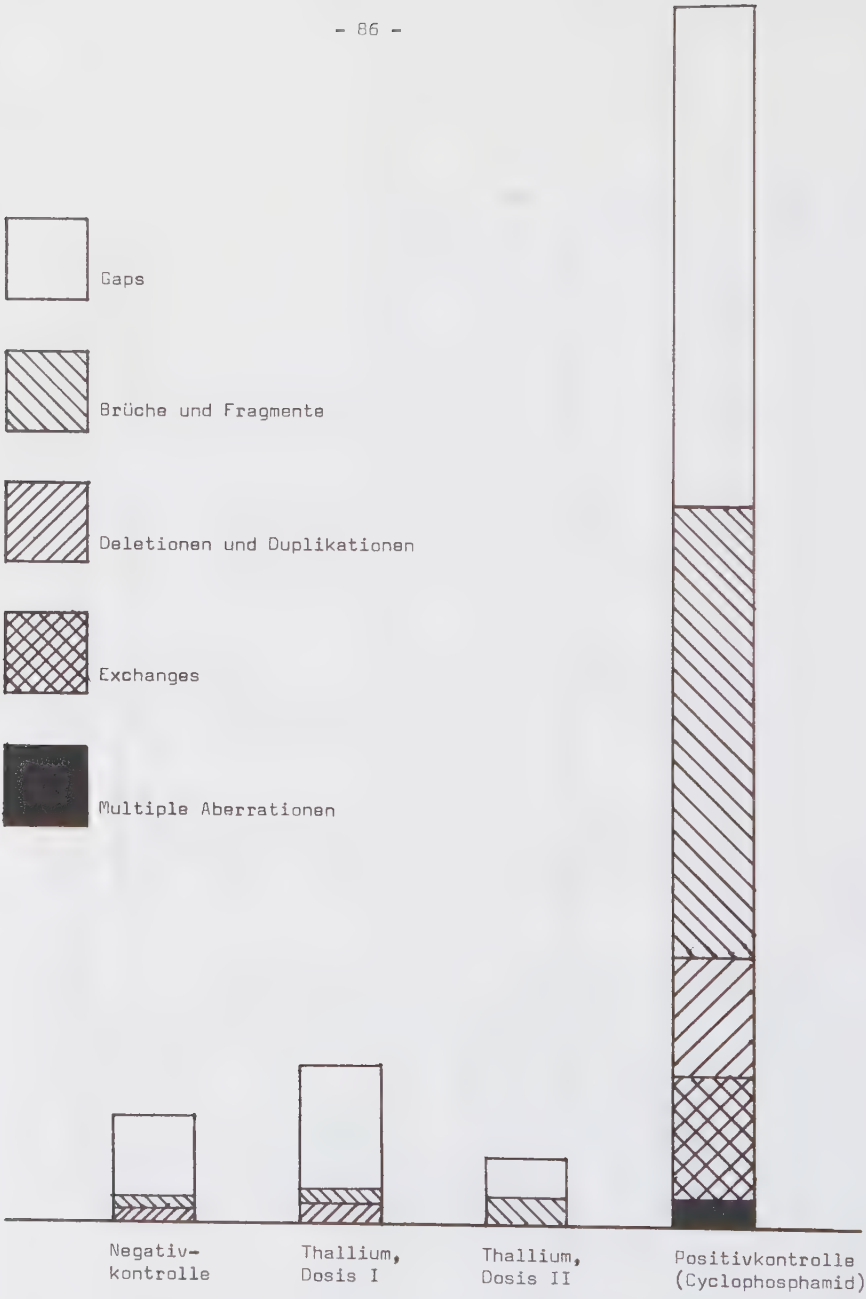


Abbildung 24: Vergleichende Darstellung der Häufigkeiten der Chromosomenaberrationen aller Versuchsserien. (1 cm entspricht 8 Aberrationen)

Der χ^2-Test zeigte, daß die Aberrationsrate bei der Serie 2 sowohl inclusive als auch exclusive Gaps nicht signifikant erhöht war ($p > 0,02$). Die Signifikanzberechnung erübrigte sich bei der Serie 3, da hier die Zahl der Aberrationen noch unter der der Kontrolle (Serie 1) lag.
Bei der Positivkontrolle (Serie 4) konnte schon nach der Auswertung von 400 Metaphasen eine eindeutige Aussage gemacht werden. Es zeigten sich 38 Gaps (= 9,5 %), 34 Brüche beziehungsweise Fragmente (= 8,5 %), 9 Deletionen (= 2,25 %), 9 Exchanges (= 2,25 %) und zwei Metaphasen mit multiplen Aberrationen (= 0,5 %), das heißt, 23 % der Metaphasen zeigten Chromosomenaberrationen inclusive Gaps (13,5 % exclusive Gaps).
Der χ^2-Test ergab, daß die zweimalige Applikation von 80 mg Cyclophosphamid pro kg Körpergewicht die Aberrationsrate inclusive und exclusive Gaps signifikant erhöht ($p < 0,02$).

b) Ergebnisse der SCE-Teste
Die Auswertung der Negativkontrollserie zeigte, daß spontan Schwesterchromatidaustausche auftreten, und zwar durchschnittlich 4,17 $\pm$ 0,21 SCEs pro Metaphase.
Thallium veränderte die SCE-Rate nicht signifikant. So fanden sich in der Serie 2 (5 mg-Dosis) 4,13 $\pm$ 0,47 SCEs pro Metaphase, während die Serie 3 (10 mg-Dosis) 4,59 $\pm$ 1,31 SCEs pro Metaphase aufwies. Nach Berechnung mit Hilfe der von BARTSCH (1971) angegebenen Formel zum Ausreißerproblem kann der Ausreißer aus der Serie 3 (Tier Nr. 1 mit 7,74 SCEs pro Metaphase, siehe Tabelle 13) fortgelassen werden. Die durchschnittliche SCE-Rate beträgt dann 4,14 $\pm$ 0,60.
Es boten sich geringe, nicht bedeutsame Unterschiede zwischen der SCE-Raten von weiblichen und denen von männlichen Tieren.
Im Rang-Test nach NEMENYI gilt ein Stoff als mutagen, wenn $p < 0,$ ist und außerdem der Versuchswert größer als das 1,5-fache des Kontrollwertes ist. In der Serie 3 (mit Ausreißer !) ist $p > 0,02$ und der Mittelwert (4,59) liegt deutlich unter dem 1,5-fachen des Mittelwertes der Negativkontrolle (= 6,26). Bei der 5 mg-Dosis erübrigte sich der Test nach NEMENYI, da der Mittelwert des Versuches noch geringfügig unter dem Kontrollwert lag.

(Fortsetzung Seite 92)

Tier Nummer	Anzahl analysiert. Metaphasen	Negativkontrolle		Versuch, Dosis I (5 mg Tl / kg KG)		Versuch, Dosis II (10 mg Tl / kg KG)		Positivkontrolle (Cyclophosphamid)	
		Anzahl der SCEs	SCE-Rate / Metaphase	Anzahl der SCEs	SCE-Rate / Metaphase	Anzahl der SCEs	SCE-Rate / Metaphase	Anzahl der SCEs	SCE-Rate/ Metaphase
1	50	206	4,12 (m)	206	4,12 (m)	387	7,74 (m)	1721	34,42 (w)
2	50	206	4,12 (w)	198	3,96 (m)	202	4,04 (m)	2031	40,62 (m)
3	50	199	3,98 (w)	200	4,00 (m)	217	4,34 (m)	1724	34,48 (m)
4	50	214	4,28 (w)	164	3,28 (m)	198	3,96 (m)	1830	36,60 (m)
5	50	230	4,60 (w)	229	4,58 (w)	239	4,78 (m)		
6	50	210	4,20 (w)	197	3,94 (w)	186	3,72 (w)		
7	50	196	3,92 (w)	242	4,84 (w)	213	4,26 (w)		
8	50	207	4,14 (w)	215	4,30 (w)	194	3,88 (w)		
Summe der SCEs / Anzahl analys. Metaph.		1668 /400		1651 /400		1836 /400		7306 /200	
Mittelwert $\bar{x}$ /Metaph.			4,17		4,13		4,59		36,53
Standardabweichung s			0,208		0,469		1,314		2,909

Tabelle 13: Ergebnisse der SCE-Teste (w = weibliches Tier, m = männliches Tier)

normales
X-Chromosom
(kein Iso-
chromatid-Gap!)

Gap

Isochromatid-Gap

Fragment
(zum Vergleich
daneben: kleines
metazentrisches
Chromosom)

Chromatid-
Bruch

Deletion zweier
Arme eines großen
Chromosoms (zum
Vergleich daneben:
Normalchromosom)

Ringchromosom

Exchange

Exchange

Abbildung 25: Auswahl einiger beobachteter Chromosomenaberrationen

Abbildung 26: Multiple Aberrationen
nach Gabe von Cyclophosphamid

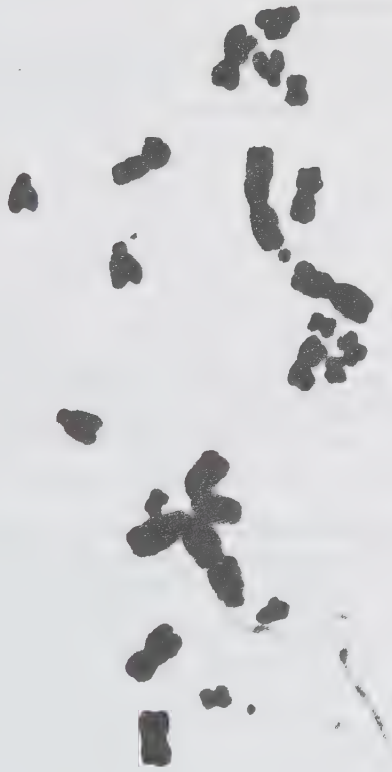


Abbildung 27: Starke Erhöhung der SCE-Rate durch Cyclophosphamid

Zu einer deutlichen Erhöhung der Schwesterchromatidaustauschrate kam es nach zweimaliger Gabe von 80 mg Cyclophosphamid pro kg Körpergewicht. Die durchschnittliche SCE-Rate betrug 36,53 $\pm$ 2,91 und war damit signifikant erhöht. Die Bedingungen für eine mutagene Substanz sind nach NEMENYI gegeben ($p < 0,02$ und $x > 6,26$). Sämtliche Ergebnisse der SCE-Teste sind in der Tabelle 13 (Seite 88) aufgeführt.
Die Abbildungen 25 und 26 zeigen Aufnahmen von beobachteten Chromosomenmutationen, während ein Beispiel für eine erhöhte SCE-Rate durch Cyclophosphamid auf der Abbildung 27 zu sehen ist.

3. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden die Negativkontrollen durchgeführt, um die spontane Chromosomenaberrationsrate und die spontane SCE-Rate beim Chinesischen Hamster zu eruieren. So wurden Vergleichswerte ermittelt, die den Versuchsergebnissen der thalliumbehandelten Hamster gegenübergestellt werden können.

	Anzahl der untersuchten Metaphasen	spontane Aberrationsrate einschließlich Gaps (%)	ohne Gaps (%)
RÖHRBORN und BUCKEL, 1976	2152	3,90	0,90
BASLER und RÖHRBORN, 1976	600	1,33	0,50
TASCHE, 1978	1200	1,25	0,42
RÖHRBORN, 1980	800	3,00	0,50
eigene Negativkontrolle	800	2,00	0,50

Tabelle 14: Spontane Rate der strukturellen Chromosomenaberrationen beim Chinesischen Hamster

	Anzahl der untersuchten Metaphasen	SCEs pro Metaphase
ROSZINSKY-KÖCHER, 1978	400	3,9 ± 0,7
BACHMANN, 1978	400	3,7 ± 0,3
BASLER et al., 1979	600	3,84 ± 0,5
RÖHRBORN, 1980		
a)	160	4,7 ± 0,7
b)	400	4,9 ± 0,9
c)	400	3,9 ± 0,9
eigene Negativkontrolle	400	4,17 ± 0,21

Tabelle 15: Spontane Schwesterchromatidaustauschrate beim Chinesischen Hamster

Um die Richtigkeit der Ergebnisse aus der Negativkontrollserie zu überprüfen und so auch eine Qualitätskontrolle durchzuführen, wurden die Ergebnisse aus der vorliegenden Arbeit mit denen aus vergleichbaren Arbeiten konfrontiert (siehe Tabellen 14 und 15). Wie die beiden Tabellen zeigen, liegen sowohl die Ergebnisse aus der Chromosomenanalyse wie auch die aus dem SCE-Test in dem Bereich, der von anderen Autoren für den unbehandelten Chinesischen Hamster angegeben worden ist.
Während bei der Analyse der Chromosomen aus dem Knochenmark Chromosomenaberrationen direkt beobachtet, differenziert und zahlenmäßig ausgewertet werden können, stellt die SCE-Rate ein indirektes Maß für die Mutagenität dar. Schwesterchromatidaustausche sind keine Chromosomenmutationen, wie auch die eigenen und die zitierten Kontrollversuche zeigen, in denen SCEs deutlich häufigere Ereignisse sind als spontane chromosomale Aberrationen.

Wie zahlreiche Versuche beweisen (beispielsweise VOGEL und BAUKNECHT, 1976; ALLEN et al., 1977) ist die Erhöhung der SCE-Rate ein Indikator für die Mutagenität eines Stoffes. An dem Anstieg der SCE-Rate kann die mutagene Potenz des betreffenden Agens abgelesen werden. Ferner besteht eine proportionale Beziehung zwischen der Dosis des Mutagens und der durchschnittlichen Anzahl der SCEs pro Metaphase.
Nach ROSZINSKY-KÖCHER und RÖHRBORN (1979) kann der SCE-Test mehr als zehnmal empfindlicher auf mutagene Agentien reagieren als die Induktion von Chromosomenaberrationen. RÖHRBORN (1979) bezeichnet den SCE-Test als den empfindlichsten in vivo-Mutagenitätstest an Säugetieren, der zur Zeit bekannt ist.
Es können bei den Mutagenitätsuntersuchungen zwei Testgruppen unterschieden werden: Screening-Teste und "Teste zur Entscheidungshilfe" (RÖHRBORN). Screening-Teste, wie der Lebermikrosomentest nach Ames, sind in der Regel hoch empfindlich und werden angewendet, um mutagene Substanzen aufzuspüren. Da ihre Ergebnisse aber nur bedingt auf den Menschen anwendbar sind, folgen Mutagenitätsuntersuchungen in vivo an Säugetieren. Testmethode der Wahl ist dabei die Analyse von Chromosomenaberrationen aus dem Knochenmark. Eine Übertragung der Testergebnisse auf den Menschen fällt bei der Wahl geeigneter Versuchstiere wesentlich leichter als beim Ames-Test. Jedoch sind Punktmutationen im Gegensatz zum Ames-Test bei der Chromosomenanalyse nicht erfaßbar, da sie im Lichtmikroskop nicht sichtbar sind. Der SCE-Test hingegen kann allgemein bei Mutagenität reagieren, also unabhängig davon, ob Punkt-, Chromosomen- oder Genommutationen induziert werden.
In der vorliegenden Arbeit wird die Eignung der gewählten Methoden sowie die Relevanz der am Chinesischen Hamster erzielten Ergebnisse für den Menschen am Beispiel Cyclophosphamid (Positivkontrolle) demonstriert. Cyclophosphamid ist auch für den Menschen eindeutig mutagen (siehe Seite 73).
Die zweimalige Gabe von 80 mg Cyclophosphamid pro kg Körpergewicht ließ beim Chinesischen Hamster sowohl die Chromosomenaberrationsrate als auch die SCE-Rate stark ansteigen. Die eigenen Ergebnisse werden in der Tabelle 16 mit denen von RÖHRBORN (1980) verglichen. Wie die Tabelle zeigt, findet sich beim SCE-Test

Cyclophosphamid (mg/kg KG)	RÖHRBORN, 1980 (intraperitoneale Applikation)					eigene Ergebnisse (orale Applikation)				
	Chromosomenaberrationen			SCE- Test		Chromosomenaberrationen			SCE-Test	
	Anzahl analysiert. Metaphasen	Aberrationen inclusive Gaps (%)	Aberrationen exclusive Gaps (%)	Anzahl analysiert. Metaphasen	SCEs pro Metaphase	Anzahl analysiert. Metaphasen	Aberrationen inclusive Gaps (%)	Aberrationen exclusive Gaps (%)	Anzahl analysiert. Metaphasen	SCEs pro Metaphase
0	800	3,0	0,5	160	4,7 ± 0,7	800	2,0	0,5	400	4,17 ± 0,21
2 x 1,0	800	4,0	0,63	160	6,4 ± 0,4					
2 x 5,0	800	4,5	0,38	160	11,5 ± 1,3					
2 x 13,3	800	7,13	2,25	160	14,5 ± 0,6					
2 x 25,0	667	14,09	7,63	160	19,0 ± 1,5					
2 x 40,0	800	28,25	15,63	160	22,8 ± 1,0					
2 x 80,0						400	23,0	13,5	200	36,53 ± 2,91

Tabelle 16: Erhöhung der Aberrationsrate und der SCE-Rate durch Cyclophosphamid beim Chinesischen Hamster

schon bei niedrigen Dosen eine signifikante Erhöhung der Austauschrate, während die Chromosomenaberrationsrate erst durch höhere Dosen gesteigert wird. Beide Teste zeugen aber übereinstimmend von der Mutagenität des gewählten Agens Cyclophosphamid und stimmen damit genau mit den zytogenetischen Beobachtungen am Menschen überein.
Diese für den Menschen relevanten Testmethoden wurden in der vorliegenden Arbeit auch bei der Prüfung von Thallium auf Mutagenität angewendet. Eine mutagene Eigenschaft des Thalliums müßte sich in der Erhöhung der Aberrationsrate und vor allem in der Erhöhung der SCE-Rate zeigen. Zunächst muß aber gewährleistet sein, daß Thallium innerhalb der Versuchszeit von 48 Stunden in das Knochenmark gelangt, um hier somatische Mutationen erzeugen zu können.
Wie in dem Kapitel II der vorliegenden Arbeit beschrieben wird, wird Thallium auch nach oraler Gabe sehr rasch resorbiert. Aus dem Blut wird die Substanz wiederum innerhalb kurzer Zeit auf die Organe verteilt. Dabei finden sich sowohl beim Menschen als auch bei Säugetieren (FITZEK und HENNING, 1976; SCHULTEN und ZISKOVEN, 1978; LIE et al., 1959) bereits einige Stunden nach der Giftaufnahme erhebliche Mengen Thallium im Knochenmark.

Thallium bewirkte in der vorliegenden Arbeit keine signifikante Erhöhung der Chromosomenaberrationsrate, wie schon im vorangehenden Kapitel bei der Darlegung der Versuchsergebnisse berichtet werden konnte. Die Negativkontrolle sowie die Versuchsserien Dosis I (5 mg Thallium pro kg KG) und Dosis II (10 mg Thallium pro kg KG) wiesen fast identische Werte auf, das heißt, Thallium beeinflußt die Chromosomenaberrationsrate nicht.
Dieses Ergebnis konnte durch den SCE-Test untermauert werden: Thallium führt nicht zu einer signifikanten Erhöhung der SCE-Rate.
Mit Hilfe beider Teste und deren Ergebnisse kann eine Mutagenität des Thalliums beim Chinesischen Hamster ausgeschlossen werden.
Ungefähr zu der Zeit der Durchführung der beschriebenen Versuche prüften DEHNEN (1981) in Düsseldorf und ROLL (1979) in Berlin Thallium als Acetat und Chlorid im Lebermikrosomentest nach Ames.

Dieser wichtige und hoch empfindliche Mutagenitätstest erbrachte bei beiden Untersuchern negative Ergebnisse, das heißt, auch dieser Test spricht gegen eine Mutagenität von Thallium.
Allerdings stehen die Versuchsergebnisse im Widerspruch zu den Beobachtungen, die an Pflanzenzellen gemacht wurden (siehe Kapitel II.1). Dort induzierte Thallium nämlich verschiedene Chromosomenaberrationen. Wie die Arbeit von TRUHAUT (1964) aber veranschaulicht, können an Pflanzen gemachte Beobachtungen nicht unbedingt auf tierische Zellen übertragen werden. Chromosomenveränderungen, die er nach der Einwirkung von Thallium auf die Küchenzwiebel feststellte, konnte er an Zellen von Rattennierenkulturen nicht hervorrufen.
Die einzige in vivo-Mutagenitätsuntersuchung von Thallium an Tieren wurde von FRIZZI und LECIS (1965) an der Gabelmücke durchgeführt. Hier induzierte Thallium wiederum verschiedene Mutationen.
Unterschiedliche Ergebnisse bei der Anwendung verschiedener Testsysteme sind auch bei anderen Schwermetallen bekannt. "Einer Reihe von positiven Befunden stehen immer wieder auch negative Ergebnisse gegenüber" (GEBHART, 1977). Nach GEBHART sind die Ergebnisse der Mutagenitätsteste bei der Untersuchung von Metallen abhängig von der jeweiligen Stoffwechselpotenz und der Stoffwechsellage der Versuchsorganismen.
Für die Beantwortung der Frage, ob ein Stoff beim Menschen Mutationen hervorruft, ist nicht nur das Ergebnis eines Mutagenitätstestes von Bedeutung, sondern auch die Voraussetzung, daß das Testergebnis auf den Menschen übertragbar ist.
Die Wahl des für die vorliegende Arbeit geeigneten Testorganismusses erfolgte unter dem Gesichtspunkt, daß die Testergebnisse möglichst für den menschlichen Organismus relevant sind. Wie diese Arbeit (siehe Positivkontrolle) sowie zahlreiche andere Ausführungen (beispielsweise BASLER und HERBOLD, 1976) zeigen, ist diese Bedingung beim Chinesischen Hamster weitgehend erfüllt.
Es ist unbestreitbar, daß sich Versuche an Säugetieren am ehesten auf den Menschen übertragen lassen. Trotz umfangreicher Durchsicht der wissenschaftlichen Literatur über Thallium konnten

keine Berichte über Mutagenitätsuntersuchungen an Säugetieren gefunden werden. In der Literatur finden sich auch keinerlei Hinweise dafür, daß bei den Nachkommen von Personen, die eine Thalliumvergiftung erlitten, Veränderungen des Erbgutes aufgetreten sind. Auch in der Lengericher Bevölkerung konnten bei medizinischen Untersuchungen keine Erbschäden festgestellt werden (siehe unten).
Die vorliegende Arbeit läßt ein genetisches Risiko beim Menschen durch Thallium äußerst unwahrscheinlich werden.
Zur weiteren Absicherung dieser Assertion wäre eine Untersuchung der Lengericher Abortraten der vergangenen Jahre (oder die von anderen thalliumexponierten Menschen) sowie ihr Vergleich mit der Abortrate nicht exponierter Personen sinnvoll.

Wie bereits erwähnt, besteht ein Zusammenhang zwischen der Mutagenität und der Kanzerogenität eines Stoffes: Mutagene sind oft auch kanzerogen. Eine "Mutationstheorie des Krebses" stellte schon 1928 K. H. BAUER auf. Nach SÜSS et al. (1970) spricht einiges dafür, daß eine Zelle durch Veränderung des Erbgutes zur Tumorzelle wird. Bei mehreren bösartigen Tumoren wurden verschiedene Chromosomenaberrationen gefunden, die jeweils in allen Zellen des Tumors auftraten. Am bekanntesten ist das Philadelphia-Chromosom bei der chronischen myeloischen Leukämie. ROSZINSKY-KÖCHER et al. (1979) konnten zeigen, daß bei den polyzyklischen Kohlenwasserstoffen eine direkte Beziehung besteht zwischen der Induktion von SCEs und der kanzerogenen Potenz der jeweiligen Verbindung. Unter der Voraussetzung, daß diese Beziehung auch für Thallium Gültigkeit besitzt, dürften nach einer Thalliumkontamination keine Karzinome auftreten, da dieser Stoff nicht mutagen ist und so auch zu keiner Erhöhung der SCE-Rate führt.
Die wissenschaftliche Literatur wurde daraufhin auf Beobachtungen durchgesehen, nach denen Thallium die Malignomrate erhöht. Drei ältere Arbeiten weisen auf entzündliche Proliferationen und andere gutartige Tumoren, wie beispielsweise Papillome, durch Thallium hin (BUSCHKE und PEISER, 1923; HEYROTH, 1947; OLIVER, 1929). Lediglich CHAMPY et al. (1958) teilen ohne Nennung

näherer Versuchsdetails mit, an Mäusen nach chronischer oraler beziehungsweise kutaner Applikation von Thallium karzinomatöse Veränderungen am weiblichen Genitaltrakt gesehen zu haben.
Bei thalliumvergifteten Menschen konnten keine Hinweise auf eine Entstehung bösartiger Geschwülste gefunden werden. HART und ADAMSON (1971) berichten sogar von einer günstigen Beeinflussung bestimmter Karzinomarten bei Ratten: Thalliumbehandelte Tiere wiesen eine höhere Überlebensrate auf als unbehandelte Tiere.
Nach den vorliegenden Erkenntnissen erscheint eine Karzinogenität des Thalliums als sehr unwahrscheinlich; eine diesbezügliche Gefahr für die Lengericher Bevölkerung dürfte nicht gegeben sein.

Nachdem ein genetisches Risiko für die Lengericher Bevölkerung weitgehend ausgeschlossen werden konnte, und auch eine erhöhte Karzinomgefahr nicht in Betracht kommt, ist die Frage zu beantworten, ob mit Störungen der Leibesfruchtentwicklung bei thalliumkontaminierten Müttern zu rechnen ist.
Wie in der vorliegenden Arbeit im Kapitel II.7 dargelegt wurde, schreiben einige Autoren dem Thallium teratogene Eigenschaften zu. Verschiedene Mißbildungen sind in Tierversuchen beobachtet worden. ACHENBACH et al. (1979) übertragen ihre an Mäusen gemachten Versuchsbeobachtungen auf den Menschen und ziehen den Schluß, Thallium müsse hier conterganähnliche Mißbildungen hervorrufen.
Die Richtigkeit dieser Schlußfolgerung wird bei der Betrachtung anderer Ergebnisse allerdings fraglich, denn zum einen konnten die Versuchsergebnisse in anderen Versuchsreihen derselben Untersucher (ZISKOVEN, 1979) sowie von anderen Untersuchern (zum Beispiel ROLL, 1980) nicht bestätigt werden und zum anderen sind Kinder von Müttern, die in der Früh- oder in der Spätschwangerschaft eine Thalliumintoxikation erlitten hatten, ausgiebig untersucht worden und zeigten keine Mißbildungen, insbesondere keine Fehlbildungen im Sinne von Achondroplasien.
Die beim Hühnchenkeim aufgetretenen Achondroplasien sind nicht auf den Menschen übertragbar, da sich die Ontogenese des Hühnchens deutlich von der des Menschen unterscheidet.

Über die Interpretation der an Mäuse- und Rattenfeten gemachten Beobachtungen (siehe Kapitel II.7) herrscht keine Einigkeit. Es scheint, daß Thallium eine gewisse teratogene Tendenz besitzt, allerdings erst bei der Anwendung sehr hoher und für die Muttertiere stark toxischer Dosen. In verträglichen Konzentrationen traten im Tierversuch keine embryonalen oder fetalen Schädigungen auf.
Die einzigen Störungen bei Kindern thalliumintoxikierter Mütter waren niedrige Geburtsgewichte und eine zunächst zögernde Entwicklung sowie andere reversible Symptome, wie beispielsweise Haarausfall. Von einem "contergan-ähnlichen Erscheinungsbild" zu reden, erscheint völlig unbegründet, wenn nicht sogar verantwortungslos, zumal wenn bedacht wird, mit wieviel Brisanz und mit welcher Problematik dieser Begriff behaftet ist und wieviel Ängste durch Berichterstattungen in den Massenmedien ("Unbehagen über das Risiko") nach Bekanntwerden des Lengericher Schadensfalles ohnehin entstanden waren.
Die Gefahr des Auftretens einer erhöhten Mißbildungsrate bestand in Lengerich nicht, da Thallium - wenn überhaupt - nur in sehr hohen Dosen, die hier nicht auftraten, teratogen wirkt. Dennoch wurde eine diesbezügliche Untersuchung von 1978 und 1979 in Lengerich geborenen Kindern durchgeführt. Dreizehn von 297 Kindern (= 4,4 %) wiesen Auffälligkeiten wie Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, Meningomyelocelen, Herzfehler, Hämangiome, Mikrocephalien, Hüftgelenksluxationen und andere auf. Es wurden keine Achondroplasien, also keine contergan-ähnlichen Erscheinungsbilder, beobachtet, und es zeigte sich auch kein einheitliches Fehlbildungsmuster (CLAUSSEN et al., 1981). Die Fehlbildungsrate bei den untersuchten Kindern ist - verglichen mit der Normalbevölkerung - nicht deutlich erhöht.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß in Lengerich während mehrerer Jahre bis 1979 eine erhöhte Thalliumbelastung der Bevölkerung aufgetreten ist. Akute Vergiftungsbilder waren während dieser Zeit nicht beobachtet worden und auch die Fehlbildungsrate bei Kindern hat sich nicht erhöht. Die Gefahr einer erhöhten Mutations- oder Karzinomrate hat zu keinem Zeitpunkt

bestanden, da Thallium nicht mutagen und höchstwahrscheinlich auch nicht kanzerogen ist. Lediglich gesundheitliche Störungen infolge von chronischen Thalliumintoxikationen können aufgetreten sein. Entsprechende Beschwerden wurden vereinzelt geschildert.
Allerdings muß bemerkt werden, daß die Untersuchungen der chronischen Thalliumvergiftung in der wissenschaftlichen Literatur rar und die Kenntnisse über diesbezügliche Gesundheitsschädigungen sehr gering sind.

IV. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden zunächst anhand der wissenschaftlichen Literatur die Probleme der Thalliumintoxikation dargestellt.

Hauptaufgabe der vorliegenden Arbeit war die Prüfung von Thallium auf Mutagenität. Es wurden hierzu in vivo-Versuche mit zwei verschiedenen Dosen (2 x 5 mg beziehungsweise 2 x 10 mg Thallium pro kg Körpergewicht) am Chinesischen Hamster durchgeführt. Als Untersuchungsmethoden dienten zwei Testverfahren, und zwar die Analyse von Knochenmarkzellen auf Chromosomenaberrationen sowie der SCE-Test (Sister chromatid exchange Test), deren Eignung für die Testung mutagener Substanzen mit Hilfe von Positivkontrollen mittels Cyclophosphamid, einem bekannten mutagenen Agens, demonstriert wurde.

Die ermittelten Versuchsergebnisse wurden mit den ebenfalls erhobenen Werten nicht behandelter Hamster verglichen. Dabei stellte sich heraus, daß Thallium weder die spontane Chromosomenaberrationsrate noch die spontane Schwesterchromatidaustauschrate erhöht.

Berichte über eine mögliche Mutagenität des Thalliums sind in der Literatur spärlich und die dort erlangten Versuchsergebnisse lassen sich schwerlich auf den Menschen übertragen.

Auf Grund der vorliegenden Arbeit konnte festgestellt werden, daß Thallium beim Chinesischen Hamster nicht mutagen wirkt. Die Induktion von Mutationen beim Menschen ist demnach sehr unwahrscheinlich. Entsprechende Berichte waren in der Literatur auch nicht zu finden.

Ferner wurde in der vorliegenden Arbeit diskutiert, ob für die Bevölkerung von Lengerich im Münsterland, wo in der Umgebung eines Zementwerkes einige Jahre lang erhöhte Thalliumimmissionen aufgetreten waren, ein gesundheitliches Risiko bestand oder noch besteht. Bis auf vereinzelt aufgetretene chronische Intoxikationserscheinungen konnte diese Frage verneint werden.

V. LITERATURVERZEICHNIS

ACHENBACH, C. und O. HAUSWIRTH, C. HEINDRICHS, R. ZISKOVEN, F. KÖHLER, J. SMEND, S. KOWALEWSKI - Toxizität und Teratogenität von Thallium.
Deutsches Ärzteblatt 48 (1979), 3189 ff.

ALLEN, J. W. und C. F. SHULER, R. W. MENDES, S. A. LATT - A simplified technique for in vivo analysis of sister-chromatid exchanges using 5-bromodeoxyuridine tablets.
Cytogenetics and Cell Genetics 18 (1977), 231 ff.

ALLEN, J. W. und C. F. SHULER, S. A. LATT - Bromodeoxyuridine tablet methodology for in vivo studies of DNA synthesis.
Somatic Cell Genetics 4 (1978), 393 ff.

(Mitglieder der) ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTE-SCHAFT - Arzneiverordnungen.
Deutscher Ärzte-Verlag, 13. Auflage (1976), 739 ff.

AVANZI, S. - "Non congressione", "non disgiunzione" ed altre aberrazioni mitotiche indotte dall'acetato di tallio in allium cepa.
Caryologia 9 (1956), 131 ff.

BACHMANN, U. - Mutagenitätsuntersuchungen von Coffein und 3,4-Benz(a)pyren mit Hilfe der SCE-Methode in vivo.
Dissertation der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf (1978), 32 - 34

BANK, W. J. und D. E. PLEASURE, K. SUZUKI, M. NIGRO, R. KATZ - Thallium poisoning.
Archives of Neurology (Chic.) 26 (1972), 456 ff.

BARCKOW, J. und H. JENSS - Thalliumvergiftung. Kombinationsbehandlung mit Hämodialyse, forcierter Diurese und Antidot.
Med. Klin. 71 (1976), 1377 ff.

BARCLEY, R. K. und W. C. PEACOCK, D. A. KARNOFSKY - Distribution and excretion of radioactive thallium in the chick embryo, rat, and man.
Journal Pharmacol. Exp. Ther. 107 (1953), 178 ff.

BARTSCH, H.-J. - Mathematische Formeln.
Buch- und Zeit-Verlagsgesellschaft Köln, 11. Auflage (1971), in Lizenz des VEB Fachbuchverlages Leipzig

BASLER, A. und B. HERBOLD - Mutagenese und Umwelteinflüsse.
Hippokrates 47 (1976), 123 ff.

BASLER, A. und G. RÖHRBORN - Chromosome aberrations in oocytes of NMRI mice and bone marrow cells of Chinese hamsters induced with 3,4-benzpyrene.
Mutation Research 38 (1976), 327 ff.

BASLER, A. und U. BACHMANN, G. ROSZINSKY-KÖCHER, G. RÖHRBORN - Effects of caffeine on sister-chromatid exchanges (SCE) in vivo.
Mutation Research 59 (1979), 209 ff.

BEEK, B. und G. OBE - The human leucocyte test system.
VI) The use of sister chromatid exchanges as possible indicators for mutagenic activity.
Humangenetik 29 (1975), 127 ff.

BELTRAMI, L. - Antimitotic action of thallium chloride on vegetative apexes of Allium cepa.
Nach: C. SCANDURA, in: Chemical Abstracts 52 (1958), 20451 a

BENDER, M. A. und H. G. GRIGGS, J. S. BEDFORD - Mechanisms of chromosomal aberration production.
III: Chemicals and ionizing radiation.
Mutation Research 23 (1974), 197 ff.

BERTRAN, E. C. - Hen Embryology. Morphological modifications caused by trace elements.
Anales Inst. Invest. Vet. (Madrid) 13 (1963), 11 ff.

BIBLIOGRAPHISCHES INSTITUT - Duden-Lexikon
rororo-Taschenbuchausgabe (1973), Band 6, 2043

BOCK, K. D. und P. MERGUET, G. SCHLEY, H. J. SCHÜRMANN, J.-G. RAUSCH-STROOMANN, V. HOCEVAR, E. SCHRÖDER, T. MURATA - Zur Pathogenese von Hypertonie und Tachykardie bei der akuten Thalliumvergiftung und bei akuter intermittierender Porphyrie.
Deutsche Medizinische Wochenschrift 93 (1968), 2119 ff.

BRITTEN, J. S. und M. BLANK - Thallium activation of the (Na^+-K^+)-activated ATPase of rabbit kidney.
Biochem. Biophys. Acta 159 (1968), 160 ff.

BRITTINGER, D. - Die mutagene Wirkung von Endoxan bei der Maus.
Humangenetik 3 (1966), 156 ff.

BRØGGER, A. - Apparently spontanous chromosome damage in human leucocytes and the nature of chromatid gaps.
Humangenetik 13 (1971), 1 ff.

BRUMSACK, H. J. - Potential metal pollution in grass and soil samples around brickworks.
Environ. Geol. 2 (1977), 33 ff.

BUNDESGESETZBLATT - Liste der Berufskrankheiten nach der Verordnung zur Änderung der siebenten Berufskrankheiten-Verordnung vom 8. Dezember 1976.
Bundesgesetzblatt I (1976), 3329 ff.

BUNDESVERBAND DER PHARMAZEUTISCHEN INDUSTRIE E. V. - Zytostatika.
In: Rote Liste 1979
Editio Cantor Aulendorf / Württ. (1979), Kapitel 85

BUSCHKE, A. und B. PEISER - Epithelwucherungen am Vormagen der Ratten durch experimentelle Thalliumwirkung.
Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin) 21 (1923), 11 ff.

BUSELMAIER, W. - Biologie für Mediziner.
Heidelberger Taschenbücher, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1975)

CAVANAGH, J. B. und N. H. FULLER, H. R. M. JOHNSON, P. RUDGE - The effects of thallium salts, with particular reference to the nervous system changes.
Quarterly Journal of Medicine, New Series, XLIII, Nr. 170 (1974), 293 ff.

CERVENANSKY, J. und E. KALMAN, D. MAAR, V. MAKOVICKY, J. MICEK, B. SKROVINA - Experimentelle Teratogenese bei Küken.
Beitr. Orthop. Traumatol. 13 (1966), 597 ff.

CHAMPY, C. und S. HATEM, J. THARANNE - Végétations du Tractus Génital de la Souris après Intoxication Thallique Ménagée.
Compt. Rend. Soc. Biol. 152 (1958), 906 f.

CLARMANN, M. VON - Übersicht der häufigsten Vergiftungen und ihre Differentialdiagnostik.
Intensivbehandlung 2 (1977), 1 ff.

CLAUSSEN, U. und R. ROLL, R. DOLGNER, G. MATTHIASCHK, F. MAJEWSKI, B. STOLL, G. RÖHRBORN - Zur Mutagenität und Teratogenität von Thallium.
Rheinisches Ärzteblatt 16 (1981), 469 ff.

D'AMATO (1954) - Zitiert in: G. FRIZZI und A. LECIS - The effect of thallium acetate on spermatogenesis of Anopheles maculipennis atroparvus.
Rivista di Biologia (Perugia) 58 (1965), 279 f.

DEHME, F. W. Mechanisms of heavy metal toxicities.
Clin. Toxicol. 5 (1972), 151 ff.

DEHNEN, W. - Persönliche Mitteilung im Februar 1981 über die Ergebnisse der Thalliumanwendung im Ames-Test.
Medizinisches Institut für Umwelthygiene an der Universität Düsseldorf (1981)

DELANK, H.-W. - Neurologie.
Enke Verlag Stuttgart, 2. Auflage (1981), 266

DESHIMARU, M. D. und T. MIYAKAWA, S. SUMIYOSHI, F. YASUOKA, K. KAWANO, M. KURAMOTO - Electron microscopic study of experimental thallotoxicosis.
Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica 31 (1977), 269 ff.

DEUTSCHE FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT - Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen 1979.
Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung XV, Boppard 1979

DEUTSCHE PRESSE-AGENTUR - Thallium-Staub vergiftete Gemüse.
Rheinische Post, 24. 8. 1979

DEUTSCHE PRESSE-AGENTUR - Unbehagen über das Risiko.
Rheinische Post, 3. 9. 1979

DOWNS, W. L. und J. K. SCOTT, L. T. STEADMAN, E. A. MAYNARD - Acute and sub-acute toxicity studies of thallium compounds.
Amer. Industrial Hygiene Ass. Journal 21 (1960), 399 ff.

DRASCH, G. und G. HAUCK - Verlaufskontrolle der Intensivtherapie von Thalliumintoxikationen.
Archives of Toxicology 38 (1977), 209 ff.

EBERHARTINGER, C. - Die diagnostische Bedeutung von Haarveränderungen bei Thalliumvergiftung.
Wiener Medizinische Wochenschrift 17 (1962), 329 f.

EGEN, B. - Gewerbliche Thalliumvergiftung.
Zentralblatt für Arbeitsmedizin und Arbeitsschutz 5 (1955), 141 ff.

EHRHARDT, K. - Der Einfluß mütterlicher Thalliumvergiftung auf die Nachkommenschaft.
Klinische Wochenschrift 6 (1927), 1374 f.

ENGLISH, J. C. - A case of thallium poisoning complicating pregnancy.
The Medical Journal of Australia 41 (1954), 780 ff.

EPPLEN, J. T. und J. W. SIEBERS, W. VOGEL - DNA-replication patterns of human chromosomes from fibroblasts and amniotic fluid cells revealed by a giemsa staining technique.
Cytogenetics and Cell Genetics 15 (1975), 177 ff.

ERBSLÖH, J. - Thalliumvergiftung in der zweiten Schwangerschaftshälfte.
Archiv für Toxikologie 18 (1960), 156 ff.

FELIX, R. - Die Myokard-Szintigraphie mit Thallium-201 als nicht invasive Methode.
Deutsche Medizinische Wochenschrift 100 (1975), 2373 ff.

FELS, G. und M. GRAH, H. GRAH, F.-J. LIESENFELD - Der Organismus.
E. Klett Verlag Stuttgart, 1. Auflage (1971), 175 ff.

FITZEK, A. und A. HENNING - Verteilung von Thallium im Organismus einer trächtigen Hauskatze.
Deutsche Tierärztliche Wochenschrift 83 (1976), 66 ff.

FORD, J. K. und E. J. EYRING, C. E. ANDERSON - Thallium chondrodystrophy in chick embryos.
The Journal of Bone and Joint Surgery 50 (1968), 687 ff.

FORTH, W. und C. H. HENNING - Thallium-Vergiftungen und ihre Behandlung.
Deutsches Ärzteblatt 43 (1979), 2803 ff.

FRETWURST, F. und F. W. LOCHMANN - Akute Thalliumvergiftung.
Archiv für Toxikologie 15 (1954 / 1955), 327 ff.

FRIZZI, G. und A. LECIS - The effect of thallium acetate on spermatogenesis of Anopheles maculipennis atroparvus.
Rivista di Biologia (Perugia) 58 (1965), 279 ff.

GÄDEKE, R. - Vergiftungen im Kindesalter.
Musik + Medizin 10 (1977), 5 ff.

GASTEL, B. - Thallium poisoning.
The Johns Hopkins Medical Journal 142 (1978), 27 ff.

GEBHART, E. - Experimentelle Beiträge zum Problem der lokalen Achromasien (Gaps).
Humangenetik 13 (1971), 98 ff.

GEBHART, E. - Chemische Mutagenese.
Gustav Fischer Verlag (1977)

GEFEL, A. und M. LIRON, W. HIRSCH - Chronic thallium poisoning.
Israel Journal Med. Sci. 6 (1970), 380 ff.

GEILMANN, W. und K. BEYERMANN, K.-H. NEEB, R. NEEB - Thallium, ein regelmäßig vorhandenes Spurenelement im tierischen und pflanzlichen Organismus.
Biochem. Z. 333 (1960), 62 ff.

GIBSON, J. E. und C. P. SIGDESTAD, B. A. BECKER - Placental transport and distribution of thallium-204 sulfate in newborn rats and mice.
Toxicology and Applied Pharmacology 10 (1967), 408

GIBSON, J. E. und B. A. BECKER - Placental transfer, embryotoxicity, and teratogenicity of thallium sulfate in normal and potassium-deficient rats.
Toxicology and Applied Pharmacology 16 (1970), 120 ff.

GOENECHEA, S. und K. SELLIER - Über den natürlichen Thalliumgehalt des menschlichen Körpers.
Deutsche Zeitschrift der Gesellschaft für Gerichtliche Medizin 60 (1967), 135 ff.

GRABEN, N. und M. DOSS, H. A. KLÖPPEL - Störung des Porphyrinstoffwechsels bei der Thalliumvergiftung.
Medizinische Klinik 73 (1978), 1114 ff.

GÜNTHER, M. - Der Einfluß von kolloidalem Ferrihexacyanoferrat (II) auf die Verteilung und Toxicität von Thallium.
Archiv für Toxikologie 28 (1971), 39 ff.

HALL, B. K. - Thallium-induced achondroplasia in the embryonic chick.
Developmental Biology 28 (1972), 47 ff.

Hall, B. K. - Thallium-induced achondroplasia in chicken embryos and the concept of critical periods during development.
Teratology 15 (1976), 1 ff.

HANTSCHMANN, L. - Die Entstehung des Hochdrucks bei der Thalliumvergiftung.
Hippokrates 41 (1970), 150 f.

HARNACK, G.-A. VON - Wachstum und Entwicklung des Kindes.
In: Kinderheilkunde.
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 4. Auflage (1977), 1

HART, M. M. und R. H. ADAMSON - Antitumor activity and toxicity of salts of inorganic group IIIa metals: aluminum, gallium, indium, and thallium.
Prox. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 68 (1971), 1623 ff.

HEES, P. A. VAN und A. P. JANSEN, J. F. FENNIS, A. 'T LAAR - Forced diuresis in thallium intoxication.
Ned. Tijdschr. Geneesk. 18 (1975), 125 ff.

HENKE, G. und G. BOHN - Zum Nachweis einer zweimaligen Thalliumvergiftung durch aktivierungsanalytische Untersuchung von Haaren und Nägeln.
Archiv für Toxikologie 25 (1969), 48 ff.

HENSCHLER, D. - Wichtige Gifte und Vergiftungen.
In: W. FORTH - Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
B. I. Wissenschaftsverlag, 2. Auflage (1977), 602 f.

HEYL & CO. - Gebrauchsinformation zu "Antidotum Thallii Heyl"
Chemisch-pharmazeutische Fabrik Heyl, Berlin, MW 7119

HEYROTH, F. F. - Thallium. A review and summary of medical literature.
Public Health Rep. (US) 197 (1947), 1 ff.

HILLE, B. - The permeability of the sodium channel to metal cations in myelinated nerve.
The Journal of General Physiology 59 (1972), 637 ff.

HOLLUNGER, G. - The effect of trivalent thallium on oxidative phosphorylation.
Acta Pharmacol. et Toxicol. 16 (1960), 347 ff.

HORSTMANN, H. - Eine Thalliumvergiftung vor der Geburt mit tödlicher Wirkung auf das Neugeborene.
Zentralblätter für Gynäkologie 70 (1948), 40 ff.

HOWE, H. E. und A. A. SMITH - Properties and uses of thallium.
J. Electrochem. Soc. 97 (1950), 167 ff.

INTERNATIONAL LABOUR OFFICE (ILO) - Occupational exposure limits for airborne toxic substances.
Genf (1977)

JOHNSON, W. - A case of thallium poisoning during pregnancy.
The Medical Journal of Australia 47 (1960), 540 ff.

KAMERBEEK, H. H. - Therapeutic problems in thallium poisoning.
Thesis (Utrecht) 1971 (1971) 47

KAMERBEEK, H. H. - Prussian blue in therapy of thallotoxicosis.
Acta med. scand. 189 (1971), 321 ff.

KARNOFSKY, D. A. und L. P. RIDGWAY, P. A. PATTERSON - Production of Achondroplasia in the chick embryo with thallium.
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 73 (1950), 255 ff.

KATO, H. und H. F. STICH - Sister chromatid exchanges in ageing and repair-deficient human fibroblasts.
Nature 260 (1976), 447 f.

KAYNE, F. J. - Thallium(I) activation of pyruvate kinase.
Arch. Biochem. Biophys. 143 (1971), 232 ff.

KEINHORST, H. - Thalliumemissionen aus Zementdrehofen-Anlagen - Gedanken zur Festlegung von Emissionsgrenzwerten für Thalliumverbindungen.
Staub Reinhalt. Luft 40 (1980), 26 ff.

KEMPER, F. H. - Thallium-Vergiftungen.
Münchener Medizinische Wochenschrift 121 (1979), 1357 f.

KIM, MY A. - Chromatidaustausch und Heterochromatinveränderungen menschlicher Chromosomen nach BUdR-Markierung.
Humangenetik 25 (1974), 179 ff.

KLÖPPEL, A. und G. WEILER - Beitrag zur Schwermetallvergiftung, insbesondere durch Thallium.
Deutsche Medizinische Wochenschrift 103 (1978), 75 f.

KOMMISSION FÜR MUTAGENITÄTSFRAGEN DER DEUTSCHEN FORSCHUNGS-GEMEINSCHAFT - Mitteilung II
Zitiert nach: RÖHRBORN, G. - Spontane und induzierte Mutationen beim Menschen.
In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Band 9 (1974), 495

KORKISCH, J. und J. STEFFAN - Determination of thallium in natural waters.
Intern. J. Environ. Anal. Chem. 6 (1979), 111 ff.

KÜNKELE, F. - (1938) Zitiert nach PASSARGE und WIECK (Siehe dort.)

LAMEIJER, W. und P. A. VAN ZWIETEN - Acute cardiovascular toxicity of thallium (I) ions.
Archives of Toxicology 35 (1976), 49 ff.

LAMEIJER, W. und P. A. VAN ZWIETEN - Kinetic behaviour of thallium in the rat.
Archives of Toxicology 37 (1977), 265 ff.

LAMPEN, H. - Über Entzügelungshochdruck bei Polyneuritis.
Deutsche Medizinische Wochenschrift 74 (1949), 536 ff.

LANDAUER, W. - Experiments concerning the teratogenic nature of thallium: polyhydroxy compounds, histidine and imidazole as supplements.
The Journal of Experimental Zoology 143 (1960), 101 ff.

LANDESANSTALT FÜR IMMISSIONSSCHUTZ DES LANDES NW - Umwelt-belastung durch Thallium.
Im Auftrag des Ministers für Arbeit, Gesundheit und Soziales und des Ministers für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten des Landes NW. Düsseldorf, April 1980

LATT, S. A. - Sister chromatid exchanges, indices of human chromosome damage and repair: detection by fluorescence and induction by mitomycin C.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA 71 (1974), 3162 ff.

LEA, D. E. - 1946, zitiert nach J. R. K. SAVAGE (1975) (Siehe dort.)

LICHTE, H. - Nicht-invasive nuklearmedizinische Untersuchungen in der Kardiologie.
Publikation der Pharma-Schwarz, Monheim (1978)

LIE, R. und G. THOMAS, J. K. SCOTT - The distribution and excretion of thallium-204 in the rat, with suggested MPC-s und a bio-assay procedure.
Health Physics Pergamon Press 2 (1960), 334 ff.

LINDEGREN, C. C. und G. LINDEGREN - Mitochondrial modification and respiratory deficiency in the yeast cell caused by cadmium poisoning.
Mutation Research 21 (1973), 315 ff.

LUDWIG, E. - Pathognomonische Haarbefunde bei Thalliumvergiftung und deren Deutung.
Der Hautarzt 12 (1961), 456 ff.

LULLIES, H. und D. TRINCKER - Lungenvolumina und Lungenkapazitäten. Aus: Taschenbuch der Physiologie, Band I.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 3. Auflage (1974), 179

MAARSEVEEN, A. VAN - Demonstration of a 22-year-old puerpera and her baby after thallium intoxication in the 7th month of pregnancy.
Nederl. Tijdschrift voor Verloskunde 16 (1961), 234 ff.

MARTIUS, C. O. VON - Klinische und spektralanalytische Beobachtungen bei akuten Vergiftungen durch Thalliumsulfat.
Deutsches Archiv für klinische Medizin 200 (1953), 596 ff.

McCOOL, M. M. - Effect of thallium sulfate on the growth of several plants and on the nitrification in soils.
Contrib. Boyce Thompson Inst. 5 (1933), 289 ff.

MERGUET, P. und H. J. SCHLMANN, T. MURATA, J.-G. KÄSBACH-STROOMANN, K. D. BOCK, E. SCHRÖDER - Zur Pathogenese des Hochdrucks bei der Thalliumvergiftung.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 74 (1968), 429 ff.

MERTENS, H. G. - Über die Entstehung von arteriellem Hochdruck bei der Thalliumvergiftung.
Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde 167 (1952), 442 ff.

MOESCHLIN, S. - Klinik und Therapie der Vergiftungen.
G. Thieme Verlag Stuttgart, 5. Auflage (1972)

MOHR, S. - Über Empfindlichkeit und Aussagekraft des Mikrokerntests im Vergleich zur Chromosomenanalyse des Knochenmarks.
Dissertation der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf (1978)

MROZIKIEWICZ, A. und W. WIDY - Pigmentary changes in the hair of animals fed on milk from a mother poisoned with thallium.
Bull. Soc. Amis Sci. et Lettres Poznan C 10 (1960), 35 ff.

MUNCH, J. C. - Recent developments in the preparation and uses of thallium.
Foote-Prints 6 (1933), 1 ff.

NANETTI, L. und G. MARRAS - Cytological activity of thallous acetate on the Allium cepa test.
Nach: C. SCANDURA
In: Chemical Abstracts 51 (1957), 16748 d

NATARAJAN, A. T. - Molecular aspects of the origin of chromosomal structural changes.
Biol. Zbl. 95 (1976), 139 ff.

NICHOLS, W. W. - Chromosome methodologies in mutation testing. Report of the Ad hoc Commitee of the Environmental Mutagen Society and the Institute for Medical Research.
Toxicology and Applied Pharmacology 32 (1972), 269 ff.

NOGAMI, H. und Y. TERASHIMA - Thallium-induced achondroplasia in the rat.
Teratology 8 (1973), 101 f.

OFFERGELD, G. R. - Semiconductive materials containing thallium.
Chemical Abstracts 60 (1964), 6325 b

OHNESORGE, F. K. - Toxikologie-Vorlesungen des Institutes für Toxikologie an der Universität Düsseldorf (1978 / 1979)

OLIVER, H.-R. - L'Intoxication Chronique par l'Acetate de Thallium.
Compt. Rend. Soc. Biol. (Paris) 96 (1927), 164 ff.

PASSARGE, C. und H. H. WIECK - Thallium-Polyneuritis.
Fortschritte der Neurologie - Psychiatrie und ihrer Grenzgebiete 33 (1965), 477 ff.

PAULUS, W. - Über die Verteilung von Thallium bei Vergiftungen.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. Pharmak. 204 (1947), 186 ff.

PEARSON, D. A. - Preparation of sulfide, selenide, and telluride glasses.
The Glass Industry 45 (1964), 666 ff. und 712 f.

PERRY, P. und S. WOLFF - New Giemsa method for the differential staining of sister chromatids.
Nature 251 (1974), 156 ff.

PETERSOHN, K.-L. - Thalliumvergiftungen in der Schwangerschaft.
Archiv für Toxikologie 18 (1960), 160 ff.

PFEIFER, G. und C. H. LÜCKING - Neurologische und elektroencephalographische Diagnostik akuter exogener Intoxikationen.
Intensivbehandlung 2 (1977), 19

POLSON, C. J. und R. N. TATTERSALL - Thallium poisoning.
Clinical Toxicology 2 (1970), 329 ff.

PRICK, J. J. G. - Thallium poisoning.
Handbook of Clinical Neurology, Chapter 9
Herausgeber: P. J. VINKEN, Amsterdam (1979), 239 ff.

PRINZ, B. und G. H. M. KRAUSE, H. STRATMANN - Thalliumschäden in der Umgebung der Dyckerhoff Zementwerke AG in Langerich, Westfalen.
Staub - Reinhalt. Luft 39 (1979), 457 ff.

RAUWS, A. G. - Thallium pharmacokinetics and its modification by Prussian blue.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 284 (1974), 295 ff.

RIEGER, R. und A. MICHAELIS - Die Chromosomenmutationen.
VEB Gustav Fischer Verlag Jena (1967)

RÖHRBORN, G. - Über die mutagene Wirksamkeit von Pharmaka unter besonderer Berücksichtigung von Chloräthylaminderivaten.
Habilitationsschrift der Ruprecht Karl Universität Heidelberg (1965)

RÖHRBORN, G. - Mutagenic N-lost-Cyclophosphamides.
Dros. Inf. Serv. 41 (1966), 102

RÖHRBORN, G. - Spontane und induzierte Mutationen beim Menschen.
In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Band 9 (Erbgefüge)
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1974) 495 ff.

RÖHRBORN, G. - Vortrag anläßlich des Thallium-Kolloquiums am 16. November 1979 in Düsseldorf

RÖHRBORN, G. - Assessment of mutagenicity tests.
Arch. Toxicol. 4 (1980), 3 ff.

RÖHRBORN, G. und U. BUCKEL - Investigations on the frequency of chromosome aberrations in bone marrow cells of Chinese hamsters after simultaneous application of caffeine and cyclophosphamide.
Humangenetik 33 (1976), 113 ff.

ROLL, R. - Mitteilung auf dem Thallium-Kolloquium am 16. 11. 79 in Düsseldorf über die Ergebnisse der Thalliumanwendung im Ames-Test.
Bundesgesundheitsamt Berlin (1979)

ROLL, R. - Vortrag anläßlich eines Kolloquiums über die Teratogenität von Thallium im Institut für Humangenetik und Anthropologie an der Universität Düsseldorf am 11. 2. 80.

RÖMPP, H. - Chemielexikon.
Zitiert nach W. FORTH - Thallium-Vergiftungen und ihre Behandlung.
Deutsches Ärzteblatt 43 (1979), 2804

ROSEN, G. VON - Breaking of chromosomes by the action of elements of the periodical system and by some other principles.
Hereditas 40 (1954), 258 ff.

ROSEN, G. VON - Mutations induced by the action of metal ions in pisum.
Hereditas 43 (1957), 644 ff.

RÖSLER, H. J. und H. LANGE - Geochemische Tabellen.
Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, Leibzig (1965)

ROSZINSKY-KÖCHER, G. - Mutagenität polycyclischer Kohlenwasserstoffe.
Dissertation der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Düsseldorf (1978)

ROSZINSKY-KÖCHER, G. und G. RÖHRBORN - Increase in genetic activity of the polycyclic hydrocarbon benzo(a)pyrene by inhibition of the epoxide hydrase in an activation system in vitro.
Mutation Research 66 (1979), 199 ff.

ROSZINSKY-KÖCHER, G. und G. RÖHRBORN - Effects of various cyclophosphamide concentrations in vivo on sister chromatid exchanges (SCE) and chromosome aberrations of Chinese hamster bone marrow cells.
Humangenetik 46 (1979), 51 ff.

ROTH, M. - Teratogenic micromelia in the chick embryo: osteo-vasculo-neural macro-relations.
Folia Morphol.(Prague) 23 (1975), 236 ff.

SAVAGE, J. R. K. - Classification and relationship of induced chromosomal structural changes.
J. Med. Genet. 12 (1975), 103 ff.

SAVAGE, J. R. K. - Chromosomal aberrations as tests for mutagenicity.
Nature 258 (1975), 103 f.

SAX, K. - Types and frequencies of chromosomal aberrations induced by x-rays.
Cold Spr. Harb. Symp. Quant. Biol. 3 (1941), 93 ff.

SCHÄFER, S. - Intestinal secretion of metals: Zn, Cd, Hg, Tl, Bi, Sr and Rb.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 307 (1979), 14

SCHEDIFKA, R. - Psychische Dauerschädigung nach Thallium-vergiftung.
Der Nervenarzt 36 (1965), 81 ff.

SCHEDIFKA, R. - Die Thallium-Vergiftung, ein noch immer aktuelles Krankheitsbild.
Hippokrates 1969 / 2 (1969), 55 ff.

SCHEID, W. und H. TRAUT - Comparative length measurements of Vicia faba chromatids with X-ray-induced achromatic lesions (gaps).
Mutation Research 18 (1973), 25 ff.

SCHMID, W. und G. R. STAIGER - Chromosome studies on bone marrow from Chinese hamsters treated with benzodiazepine tranquillizers and cyclophosphamide.
Mutation Research 7 (1969), 99 ff.

SCHMIDT-MATTHIESEN, H. und P. STOLL - Abweichungen vom normalen Geburtszeitpunkt.
In: Gynäkologie und Geburtshilfe
Schattauer Verlag Stuttgart, New York, 4. Auflage (1979), 332 ff.

SCHMUTZLER, W. - Grundlagen der Pharmakotherapie akuter Vergiftungen.
Intensivbehandlung 2 (1977), 13 ff.

SCHOER, J. und U. NAGEL - Thallium in Pflanzen und Böden.
Naturwissenschaften 67 (1980), 261 f.

SCHULTEN, H.-R. - Determination of thallium in brain tissue by stable isotope dilution and field desorption mass spectrometry.
Z. Naturforsch. 33c (1978), 484 ff.

SHABALINA, L. P. und V. S. SPIRIDONOVA - Thallium as an industrial poison.
Journal of Hygiene, Epidemiology, Microbiology and Immunology 23 (1979), 247 ff.

SIEBER, H. - Periodensystem der Elemente. Chemische Elemente.
In: Mathematische Tafeln
E. Klett Verlag Stuttgart (1970), 120 ff.

SIEBERT, D. - A new method for testing genetically active metabolites. Urinary assay with cyclophosphamid (Endoxan, Cytoxan) and Saccharomyces cerevisiae.
Mutation Research 17 (1973), 307 ff.

SIEGENTHALER, P. - Der antitoxische Effekt verschiedener Substanzen bei der experimentellen Thalliumvergiftung.
Praxis - Schweizerische Rundschau für Medizin 49 (1960), 633 ff.

SIKKEL, A. und F. E. POSTHUMUS MEYES, H. A. ZONDAG - Ein Fall von Thalliumvergiftung während der Schwangerschaft.
Nederlandsch Tijdschrift voor Verloskunde en Gynaecologie 59 (1959), 386 ff.

SINKA, L. und J. ANTOSOVSKY - Contribution to the general treatment of Alopecia areata.
Cesk. Dermatol. 45 (1970), 16 ff.

SMITH, I. C. und B. L. CARSON - Trace metals in the environment.
Volume 1 - Thallium.
Ann arbor Science Publishers Inc., P. O. Box 1425, Ann Arbor, Mich. 48106 (1977)

SOBELS, F. H. - Some aspects of chemical mutagenesis.
Agents and Actions 3 (1973), 68 ff.

SOLOMON, E. und M. BOBROW - Sister chromatid exchanges - a sensitive assay of agents damaging human chromosomes.
Mutation Research 30 (1975), 273 ff.

SPENCER, E. L. - Frenching of tobacco and thallium toxicity.
American Journal of Botany 24 (1937), 16 ff.

STARKE, K. und A. BURGER, H. J. SCHÜMANN - Thallium und Brenzcatechinaminstoffwechsel.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 264 (1969), 310 f.

STEUDEL, R. - Periodensystem der Elemente.
In: Chemie der Nichtmetalle
W. de Gruyter Verlag Berlin (1975)

STEVENS, W. J. und F. BARBIER - Thallium intoxication during pregnancy.
Acta Clin. Belg. 31 (1976), 188 ff.

STUTZER, J. M. - Thalliumvergiftung und Schwangerschaft.
Zentralblätter Gynäkologie 69 (1947), 811 ff.

SÜSS, R. - Krebs - Experimente und Denkmodelle.
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1970)

TABER, P. - Chronic thallium poisoning: Rapid diagnosis and treatment.
Brief clinical and laboratory observations 65 (1964), 461 ff.

TACKMANN, W. und H. J. LEHMANN - Refraktärperiode und Serienimpulse im N. Tibialis des Meerschweinchens bei akuter Thalliumpolyneuropathie.
Zeitschrift für Neurologie 199 (1971), 105 ff.

TASCHE, S. - Die synergistische Wirkung von Coffein und Benzo(a)pyren am Knochenmark des Chinesischen Hamsters. Dissertation der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf (1978), 69

TAYLOR, J. H. - Sister chromatid exchanges in tritium-labeled chromosomes.
Genetics 43 (1958), 515 ff.

TESTONI, P. - The passage of drugs from mother to fetus.
Arch. Intern. Pharmacodynamie 53 (1936), 29 ff.
Chemical Abstract 30 (1936), 7695[7]

TRUHAUT, R. - Sur les Propriétés Antimitotiques des Sels de Thallium Monovalents et leur Signification Toxicologique.
Arzneimittel-Forschung 14 (1964), 837 ff.

TUREKIAN, K. K. und K. H. WEDEPOHL - Distribution of the elements in some major units of the earth's crust.
Geol. Soc. Am. Bull. 72 (1961), 175 ff.

VEILLON und A. NOBEL - Medical Dictionary.
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York
Fifth Edition (1969)

VENUGOPAL, B. und T. D. LUCKEY - Metal toxicity in mammals 2.
Chapter 3: Thallium
(1978), 122 ff.

VERNE, MM. J. und C. SANNIÉ - Recherches sur l'action des sels métalliques sur les cultures de tissu in vitro.
Bulletin de la Société de Chimie Biologique 15 (1933), 1022 ff.

VERNE, MM. J. und C. SANNIÉ - Recherches sur l'action des chlorures métalliques sur les cultures de tissus in vitro.
Bulletin de la Société de Chimie Biologique 17 (1935), 678 ff.

VOGEL, G. und H. ANGERMANN - Zellvorgänge.
In: dtv-Atlas zur Biologie, Band 1
Deutscher Taschenbuch Verlag München, 4. Auflage (1970), 30 ff.

VOGEL, G. und H. ANGERMANN - Vererbung. Genom-Änderung.
In: dtv-Atlas zur Biologie, Band 2
Deutscher Taschenbuch Verlag München, 3. Auflage (1970), 416 ff.

VOGEL, W. und T. BAUKNECHT - Differential chromatid staining by in vivo treatment as a mutagenicity test system.
Nature 260 (1976), 448 f.

VOIGTMANN, R. und H. G. SIEBERTH - Indikationen zur extrakorporalen Elimination von Giften.
Intensivbehandlung 2 (1977), 28 ff.

WACHTER, H. und HAUSEN - Chemie für Mediziner
W. de Gruyter Verlag Berlin (1975)

WADE, K. und A. J. BANISTER - The chemistry of aluminum, gallium, indium and thallium.
Pergamon Texts in Inorganic Chemistry 12
Pergamon Press New York (1973)

WEINIG, E. und G. SCHMIDT - Zur Verteilung des Thalliums im Organismus bei tödlichen Thalliumvergiftungen.
Archiv für Toxikologie 21 (1966), 199 ff.

WEINIG, E. und P. ZINK - Über die quantitative massenspektrometrische Bestimmung des normalen Thallium-Gehaltes im menschlichen Organismus.
Archiv für Toxikologie 22 (1967), 255 ff.

WELLHÖNER, H-H. - Allgemeine und systematische Pharmakologie und Toxikologie.
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 2. Auflage (1976), 400 ff.

WENDT, G. G. und U. THEILE - Katzenschrei-Syndrom.
In: Genetische Beratung für die Praxis.
Gustav Fischer Verlag Stuttgart (1975), 47 f.

WIDY, W. - Nach einem Beitrag in: Der Hautarzt 10 (1959)
zitiert nach: E. LUDWIG - Pathognomonische Haarbefunde bei Thallium-Vergiftung und deren Deutung.
Der Hautarzt 12 (1961), 456 ff.

WOLLHEIM, E. und J. MOELLER - Handbuch der Inneren Medizin.
Band IX / 5
Springer Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg (1960),
773 ff.

ZETKIN und SCHALDACH - Wörterbuch der Medizin. Band III.
Stichwörter "Sulfhydrylgruppe", "Thallium" und
"Thalliumvergiftung".
G. Thieme Verlag Stuttgart (1974), 1362, 1390

ZISKOVEN, R. - Vortrag anläßlich des Thallium-Kolloquiums am
16. 11. 1979 im Medizinischen Institut für Lufthygiene
und Silikoseforschung an der Universität Düsseldorf.

Ich danke Herrn Prof. Dr. G. RÖHRBORN,
daß er es mir ermöglichte, vorliegende Arbeit am Institut für Humangenetik und Anthropologie an der Universität Düsseldorf durchzuführen. Ich möchte ihm meinen Dank aussprechen für die Überlassung des Themas, für die Bereitstellung der Versuchstiere und der technischen Einrichtungen sowie für alle Ratschläge, Anregungen und Korrekturen.

Herrn Priv.-Dozent Dr. A. BASLER
danke ich für seine Ratschläge zur Versuchsplanung sowie für seine stete Gesprächsbereitschaft.

LEBENSLAUF

In Gladbeck in Westfalen bin ich als erster Sohn des Stukkateurs Günter Stoll und seiner Ehefrau Olga am 13. September 1955 geboren. In meiner Heimatstadt besuchte ich zunächst die Volksschule, um dann zur Realschule überzuwechseln. Nach Erlangung der Mittleren Reife 1972 besuchte ich drei Jahre lang die mathematisch-naturwissenschaftliche Aufbaustufe des Vestischen Gymnasiums in Bottrop. Am 2. Juni 1975 bestand ich das Abitur.
Im Anschluß an meine Schulzeit arbeitete ich als Zivildienstleistender in einem sozialen Wohnheim und in einer psychiatrischen Landesklinik.
Im April 1976 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Universität Düsseldorf, an der ich die ersten zehn Semester belegte. Anschließend studierte ich drei Semester an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, wobei ich das Praktische Jahr meiner Ausbildung in den Städtischen Kliniken Dortmund absolvierte.
Am 18. Oktober 1982 bestand ich die Ärztliche Prüfung. Die Approbation als Arzt wurde mir am 2. November 1982 erteilt.
Im März 1981 heiratete ich die Erzieherin Elke Knop.
Am 2. April 1982 ist unsere Tochter Melina geboren.
Seit dem 1. Januar 1983 arbeite ich als Arzt in der Abteilung für Chirurgie des St. Hedwig-Hospitals in Gelsenkirchen-Resse.